

Ιωάννης Γ. Χαμπαίος

Επίκουρος καθηγητής Παθολογία-Ενδοκρινολογία και Μεταβολικά νοσήματα
Ιατρικού τμήματος Πανεπιστημίου Πατρών

Βιογραφικό Σημείωμα
Πάτρα Δεκέμβριος 2012

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο : ΙΩΑΝΝΗΣ . Γ. ΧΑΜΠΑΙΟΣ

Έτος γεννήσεως : 06 Δεκεμβρίου 1958

Τόπος γεννήσεως : Σκουρτού, Αιτωλοακαρνανίας

Οικογενειακή κατάσταση : Έγγαμος και πατέρας δυο παιδιών

Διεύθυνση εργασίας: Πανεπιστήμιο Πατρών, ιατρικό τμήμα, Παθολογική κλινική,

ενδοκρινολογικό τμήμα, 26110, Πάτρα, Ελλάς

Tel.: (+30) 2610 969130; e-mail: ihabeos@med.upatras.gr

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

1984: Ιατρική σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών από το οποίο απεφοίτησα το 1984 με βαθμό λίαν καλώς

1984-1987: Στρατιωτική θητεία σαν δόκιμος αξιωματικός του υγειονομικού. Επί ένα έτος ειδίκευση στην εσωτερική παθολογία στο 401 ΓΣΝΑ

1987-1988 Υπηρεσία υπαίθρου σε αγροτικό ιατρείο

1989-1990: Ειδικότητα εσωτερικής παθολογίας στο Λαϊκό Νοσοκομείο Αθηνών

1990-1993: Ειδικότητα εσωτερικής παθολογίας στο Morristown memorial hospital (Columbia University) U.S.A.

1993-1997: Ειδικότητα ενδοκρινολογίας και σακχαρώδους διαβήτη στο New York University-Medical Center, N.Y, U.S.A.

1997: Απόκτηση τίτλου ειδικότητας εσωτερικής παθολογίας κατόπιν εξετάσεων στην επιτροπή του υπουργείου υγείας της Ελλάδος.

1998: Απόκτηση τίτλου ειδικότητας ενδοκρινολογίας κατόπιν εξετάσεων στην επιτροπή του υπουργείου υγείας της Ελλάδος

2003: Διδακτορική διατριβή από το Ιατρικό τμήμα του Πανεπιστημίου Πατρών.

Τίτλος της διδακτορικής διατριβής " Η σχέση της κλινικής και υποκλινικής μορφής αιμοχρωματώσεως με το σακχαρώδη διαβήτη ". Βαθμός: Άριστα

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΕΣ ΘΕΣΕΙΣ

1999-2004: Επιμελητής Β με ειδικό αντικείμενο τον σακχαρώδη διαβήτη στο περιφερειακό πανεπιστημιακό νοσοκομείο του Ρίου.

Συμμετοχή στις εφημερίες της Παθολογικής κλινικής του νοσοκομείου

Συνεργάτης του Ενδοκρινολογικού τμήματος και του Διαβητολογικού κέντρου του

Περιφερειακού Πανεπιστημιακού νοσοκομείου του Ρίου.

Υπεύθυνος εκ περιτροπής των διαβητολογικών και ενδοκρινολογικών εκτιμήσεων σε όλες τις κλινικές του νοσοκομείου.

Συνεργάτης του ιατρείου παχυσαρκίας στα πλαίσια του διαβητολογικού κέντρου

2004-2008: Λέκτορας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Πατρών με γνωστικό αντικείμενο Παθολογία-μεταβολικά νοσήματα

2008- παρόν : Επίκουρος καθηγητής Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Πατρών με γνωστικό αντικείμενο Παθολογία-Ενδοκρινολογία και Μεταβολικά νοσήματα,

ΓΛΩΣΣΕΣ

Ελληνική: Μητρική γλώσσα

Αγγλική: (Certificate of Proficiency in English)

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Προπτυχιακό επίπεδο

Εκπαίδευση φοιτητών στη φυσική εξέταση από το 1999 μέχρι το 2004.

Συμμετοχή στο πρόγραμμα εκπαίδευσης φοιτητών στις κλινικές δεξιότητες στο 1ο, 2ο, και 3ο έτος σπουδών από το 2004 έως σήμερα.

Συμμετοχή στο μάθημα της ενδοκρινολογίας στο 4ο έτος σπουδών στο πλαίσιο της απαρτιωμένης διδασκαλίας.

Εκπαίδευση φοιτητών στην παθολογία με γνωστικό αντικείμενο Σακχαρώδης διαβήτης-επιπλοκές από το 1999 μέχρι σήμερα.

Εκπαίδευση Ε των φοιτητών στα πλαίσια του μαθήματος της Παθολογίας (εκπαιδευτική επίσκεψη)

Εκπαίδευση φοιτητών στα πλαίσια του μαθήματος επιλογής στην ενδοκρινολογία

Υπεύθυνος της εκπαίδευσης φοιτητών του Πανεπιστημίου Πατρών (Βιολογικό τμήμα) για την εκπόνηση διπλωματικής εργασίας (συνολικά 7 άτομα)

Μεταπτυχιακό επίπεδο

Κλινική εκπαίδευση των ειδικευόμενων ιατρών στην ενδοκρινολογία από το 1999 μέχρι σήμερα.

Εκπαιδευτικά μαθήματα στους ειδικευόμενους ενδοκρινολόγους της Πανεπιστημιακής Παθολογικής κλινικής από το 1999 μέχρι σήμερα.

Συμμετοχή στις εκπαιδευτικές δραστηριότητες του ενδοκρινολογικού τμήματος (βιβλιογραφική ενημέρωση, κλινικοπαθολογοανατομικές συζητήσεις) της Πανεπιστημιακής Παθολογικής κλινικής από το 1999 μέχρι σήμερα.

Συμμετοχή στις εκπαιδευτικές δραστηριότητες (βιβλιογραφική ενημέρωση, κλινικοπαθολογοανατομικές συζητήσεις) της Πανεπιστημιακής Παθολογικής κλινικής από το 1999 μέχρι σήμερα.

Συμμετοχή σε μετεκπαιδευτικά μαθήματα των ειδικευόμενων της γενικής ιατρικής.

Κλινική εκπαίδευση των ειδικευόμενων ιατρών της παθολογικής κλινικής στο σακχαρώδη διαβήτη και την ενδοκρινολογία στα πλαίσια των κλινικών εκτιμήσεων των ασθενών από το 1999 μέχρι σήμερα.

Συμμετοχή στην εκπαίδευση των ειδικευμένων παθολόγων ιατρών στο Διαβητολογικό Κέντρο για την απόκτηση εξειδίκευσης στο σακχαρώδη διαβήτη βάσει νόμου του Υπουργείου Υγείας από το 2000 έως σήμερα.

Συμμετοχή στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών του Ιατρικού τμήματος Πανεπιστημίου Πατρών «**Βασικές ιατρικές επιστήμες**», όπου δίδαξα τα μαθήματα «**ερευνητικά θέματα**» τα έτη 2004-2006 , «**τρέχοντα θέματα βιολογικής έρευνας**» τα έτη 2004-2007 και «**Παθοβιοχημεία**» το έτος 2011-2012 (επισυνάπτεται πιστοποιητικό).

Οργάνωση συνεδρίων

(Συνδιοργανωτής των κατωτέρω συνεδρίων μαζί με κ. Βενετσάνα Κυριαζοπούλου και κ. Α. Ψυρόγιαννη)

Τα συνέδρια απευθύνονται σε ιατρούς που ασχολούνται με τον Σακχαρώδη Διαβήτη και φοιτητές, είναι υψηλού εκπαιδευτικού επιπέδου και συμμετέχουν περίπου 250-300 φοιτητές και 600 ιατροί. Συμμετέχουν δε σημαντικοί ομιλητές από την Ελλάδα και το Εξωτερικό ασχολούμενοι με τα μεταβολικά νοσήματα (Σακχαρώδη Διαβήτη-Δυσλιπιδαιμία-Παχυσαρκία). Χορηγούνται μόρια συνεχιζόμενης εκπαίδευσης (C.M.E. credits)

1ο Διαβητολογικό συνέδριο 2000 με θέμα

«Σακχαρώδης Διαβήτης χρόνιες επιπλοκές-σύγχρονες απόψεις-νεότερα δεδομένα»

2ο Διαβητολογικό συνέδριο 2001 με θέμα

«Σακχαρώδης Διαβήτης -Υπέρταση -Δυσλιπιδαιμία- παρόν και μέλλον»

3ο Διαβητολογικό συνέδριο 2003 με θέμα

«Από την παχυσαρκία στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2»

4ο Διαβητολογικό συνέδριο 2005 με θέμα «Σακχαρώδης διαβήτης- Καρδιομεταβολικό σύνδρομο»

5ο Διαβητολογικό συνέδριο 2007 με θέμα «Σακχαρώδης διαβήτης από το χθες μέσω του σήμερα στο αύριο»

6ο Διαβητολογικό συνέδριο 2009 με θέμα «Σακχαρώδης διαβήτης- Γνώση βασισμένη στην ένδειξη-κάνουμε το σωστό- Ένα διαχρονικό δίλημμα»

7ο Διαβητολογικό συνέδριο 2011 με θέμα «Σακχαρώδης Διαβήτης - Μεταβολισμός. Από τη βασική έρευνα στην κλινική πράξη»

Προσκεκλημένος ομιλητής

Στα πλαίσια εκπαιδευτικού σεμιναρίου (εξελίξεις στην κλινική ογκολογία 2000) που διοργάνωσε το ογκολογικό τμήμα της παθολογικής κλινικής του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Πατρών με θέμα «Ογκογονίδια και καρκίνος θυρεοειδούς».

Στα πλαίσια του 2ου Διαβητολογικού συνεδρίου Πατρών 2001 με θέμα «Μεταγραφικοί παράγοντες στον σακχαρώδη διαβήτη».

Στα πλαίσια του 3ου Διαβητολογικού συνεδρίου Πατρών με θέμα «Ρόλος πυρηνικών υποδοχέων και μεταγραφικών παραγόντων στο μεταβολισμό των λιπιδίων»

Συμμετοχή στα πλαίσια των Grand rounds του νοσοκομείου το 2002 με θέμα «διαφορική διάγνωση νοσημάτων υποθαλάμου-υπόφυσης ».

Στα πλαίσια επιστημονικής εκδήλωσης που διοργανώθηκε στο Ναύπλιο το 2002 με γενικό θέμα «Αντίσταση στην ινσουλίνη και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2· Νεώτερες θεραπευτικές παρεμβάσεις». Θέμα της ομιλίας μου «PPAR απο το μοριακό επίπεδο στην κλινική πράξη της θεραπείας του διαβήτη».

Στα πλαίσια επιστημονικής εκδήλωσης που διοργανώθηκε στο συνεδριακό κέντρο του πανεπιστημίου Πατρών 27 Νοεμβρίου 2002 με θέμα «μοριακοί μηχανισμοί δράσης των αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων ».

Στα πλαίσια επιστημονικής εκδήλωσης που διοργανώθηκε από την παθολογική κλινική του νοσοκομείου Ρίου το 2003 με θέμα «Φυσιολογία της παχυσαρκίας-μηχανισμοί δράσης των φαρμάκων ».

Συμμετοχή στα πλαίσια των Grand rounds του νοσοκομείου το 2003 με θέμα

«μονογονιδιακές μορφές σακχαρώδη διαβήτη.(M.O.D.Y-Μιτοχονδριακοί τύποι σακχαρώδους διαβήτη».

Στα πλαίσια των Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης 2005 , ομιλία με θέμα «Λιποκύτταρα και μακροφάγα χρησιμοποιούν κοινούς μηχανισμούς στην ολοκλήρωση μεταβολικών και φλεγμονωδών σημάτων-απαντήσεων»

Στα μετεκπαιδευτικά μαθήματα της Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας με θέμα «Φαρμακευτική αντιμετώπιση δυσλιπιδαιμιών», Αθήνα, 2006
Συμμετοχή στα πλαίσια των Grand rounds του νοσοκομείου το 2006 με θέμα «Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα».
Συμμετοχή στα πλαίσια των Grand rounds του νοσοκομείου το 2007 με θέμα «Σακχαρώδης διαβήτης και εγκυμοσύνη».
Συμμετοχή στα πλαίσια των Grand rounds του νοσοκομείου το 2008 με θέμα «Υπονατρίαζία».
Στα μετεκπαιδευτικά μαθήματα της χειρουργικής κλινικής του Πανεπιστημιακού νοσοκομείου Πατρών το 2012 με θέμα «Αναγεννητική ικανότητα του ήπατος μετά από μερική ηπατεκτομή»
Στα μετεκπαιδευτικά μαθήματα της καρδιολογικής κλινικής του νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός» προσκεκλημένος του καθηγητή κ. Μανώλη το 2012 με θέμα « Αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και αθηρωμάτωση».
Πρόεδρος διάλεξης στο ενδοκρινολογικό συνέδριο <ενδόγραμμα> 2012 με θέμα τα λιπίδια
Πρόεδρος διάλεξης στο Πανελλήνιο Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής 2013 με θέμα Το Σακχαρώδη Διαβήτη.

Κριτής σε Επιστημονικά περιοδικά

Κριτής εργασιών στο περιοδικό *Metabolism*
Κριτής εργασιών στο περιοδικό *Xenobiotica*
Κριτής εργασιών στο περιοδικό *Horm Metab Res*
Κριτής εργασιών στο περιοδικό *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*
Κριτής εργασιών στο περιοδικό *J Mol Med*

Μέλος Επιστημονικών Εταιρειών

Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία
Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία
Ευρωπαϊκή Εταιρεία για τη μελέτη του Διαβήτη
Ελληνική εταιρεία Αθηρωμάτωσης

Διδακτορικές Διατριβές

Επιβλέπων διδακτορικών / (Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης).

Χαρτουμπέκης Διονύσιος «Μελέτη του μεταγραφικού παράγοντα Nrf2 ως διαμεσολαβητή της δράσης των στατινών » Περάτωση 2010. (Διδακτορικό)
Grace A. Ohjaro Ο ρόλος του αντιοξειδωτικού συστήματος KEAP1/NRF2 στο θυρεοειδή αδένα. Περάτωση 2012 (Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης).

Συμμετοχή σε τριμελή επιτροπή Διδακτορικών Διατριβών

Χαβελές Ιωάννης «Μελέτη της αναγεννητικής ικανότητας του ήπατος μετά από μερική ηπατεκτομή» . Περάτωση 2012.

Αγγελική Θ.Λαμπροπούλου «Φαρμακοκινητικός και φαρμακοδυναμικός χαρακτηρισμός μιας μεταλλαγμένης μορφής της απολιποπρωτεΐνης Ε με βελτιωμένες βιολογικές ιδιότητες».
Περάτωση 2012(Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης).

Αναστασία Κολουβά, Μεταπτυχιακό κλινικό πρόγραμμα Πανεπιστημίου Πατρών (Ιατρικό Τμήμα), με θέμα «ο ρόλος της παχυσαρκίας στην ανοσολογική απάντηση στο σύνδρομο σήψης» (υπό εξέλιξη)

Π.Κωνσταντινόπουλος Μεταπτυχιακό κλινικό πρόγραμμα Πανεπιστημίου Πατρών (Ιατρικό Τμήμα) 2009-012« Μελέτη της λειτουργίας του άξονα Υποθάλαμος -Υπόφυση -Επινεφρίδια σε νοσογόνα παχύσαρκα άτομα . Συσχέτιση της λειτουργίας του άξονα με την κλινική εκδήλωση μεταβολικού συνδρόμου» (υπό εξέλιξη)

Ιωάννα Γιαννέζη «Διερεύνηση των μηχανισμών αναιμίας σε ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη» 2012-2015 (υπό εξέλιξη)

Συμμετοχή σε επταμελή επιτροπή Διδακτορικών Διατριβών

Γεώργιος Βαγενάκης, ειδικευόμενος καρδιολογικής κλινικής, με θέμα «Ανίχνευση μεταλλάξεων σε ασθενείς με ανεπάρκεια της εκλυτικής των γοναδοτροφινών ορμόνης (GnRH) » (περατώθηκε Σεπτέμβριο 2005. Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών)

Μαρία Δημάκη-Μεταπτυχιακή φοιτήτρια. «Μελέτη του αναστολέα του κυτταρικού κύκλου Geminin cc-like σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα» περατώθηκε 2008

Δ.Μαργελη Μεταπτυχιακό κλινικό πρόγραμμα Πανεπιστημίου Πατρών (Ιατρικό Τμήμα).2004-2007 Με θέμα «Η λειτουργία του άξονας Υποθάλαμος-Υπόφυση -Επινεφρίδια σε νοσηλεύμενους ασθενείς της παθολογικής Κλινικής με διαφορετικής βαρύτητας νοσήματα» περάτωσε 12/2009

Χρήστος Ξ. Στράτης «Οι μεταβολές της έκκρισης της Ghrelin και του PYY μετά από χειρουργείο χολοπαγκρεατικής εκτροπής με περιφερική γαστρική παράκαμψη(RYGBP) και άλλες μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις» περάτωση 2011

Γεώργιος Ράπτης « Διερεύνηση της σχέσης επιπέδων λεπτίνης και επιπέδων προ και αντι φλεγμονωδών κυτταροκινών σε νεογνά με σκοπό την αναζήτηση πιθανής συμβολής αυξημένων επιπέδων λεπτίνης στην παθογένεια αυτοάνοσων νοσημάτων» περάτωση 2012

Καζάκου Παρασκευή «Αξονας Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια και Μεταβολικό Σύνδρομο». περάτωση 6/2012

Φιλίππου Μαργαρίτα Τίτλος Διατριβής «Ελεγχος και εκτίμηση λειτουργίας του επινεφριδίου στη σήψη» (2011-2014) (υπό εξέλιξη)

Νικόλαος Κατσιάκης «Μελέτη έκφρασης μοριακών παραγόντων και πρωτεϊνών του κυτταρικού κύκλου σε όγκους παγκρέατος και σχέση με κλινικοιστοπαθολογικούς παράγοντες και στην έκβαση των ασθενών» (2009-2012) (υπό εξέλιξη)

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Από 1993 έως 1997 εργάστηκα στο ερευνητικό εργαστήριο του H. Samuels, NYU, USA. Το ερευνητικό ενδιαφέρον ήταν η διερεύνηση μοριακών μηχανισμών δράσεως μεταγραφικών παραγόντων και συγκεκριμένα των υποδοχέων των θυρεοειδικών ορμονών. Αποτέλεσμα αυτής της συνεργασίας αποτελούν δύο δημοσιεύσεις (18, 26)

Από το 1999 έως το 2004 εργάστηκα στο ερευνητικό εργαστήριο Βιολογικής χημείας του Ιατρικού τμήματος του Πανεπιστημίου Πατρών σε συνεργασία με τον καθηγητή κ. Α.

Παπαβασιλείου. Από το 2005 είμαι υπεύθυνος του ερευνητικού εργαστηρίου του Διαβητολογικού Κέντρου του Πανεπιστημίου Πατρών.

Τα ερευνητικά μου ενδιαφέροντα εστιάζονται σε

1. Στην κατανόηση της δράσης μεταγραφικών παραγόντων στη βιολογία του λιπώδους ιστού στα πλαίσια της συνεισφοράς του στο μεταβολικό σύνδρομο-σακχαρώδη διαβήτη-δυσλιπιδαιμία-αθηρωμάτωση.
2. Πλειοτροπικές δράσεις των στατινών
3. Αναγεννητική ικανότητα του ήπατος.

Συγκεκριμένα στο εργαστήριο αυτή τη στιγμή βρίσκονται σε εξέλιξη τα παρακάτω έργα: Ο ρόλος του Nrf2 στη βιολογία του λιπώδους ιστού. Η μελέτη αφορά κυτταρικές σειρές , πρωτογενείς καλλιέργειες, πειραματικά μοντέλα παχυσαρκίας και knock out Nrf2 ποντίκια. Ο Nrf2 αποτελεί μεταγραφικό παράγοντα κλειδί της αντιμετώπισης του οξειδωτικού stress από το κύτταρο. Πρόσφατα δημοσιεύσαμε στο περιοδικό 'Diabetes' μελέτη για το ρόλο του παράγοντα αυτού μετά από χορήγηση πλούσιας σε λιπαρά δίαιτας σε ποντίκια. Επί του παρόντος μελετάται ο ρόλος του Nrf2 στο φαιό λίπος μετά από έκθεση των ζώων στο ψύχος.

Ο ρόλος του FGF21 στη βιολογία του λιπώδους ιστού και το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Η μελέτη αφορά κυτταρικές σειρές , πρωτογενείς καλλιέργειες, και πειραματικά μοντέλα παχυσαρκίας. Ήδη δημοσιεύσαμε στο περιοδικό μελέτη που δείχνει την παραγωγή FGF21 από το φαιό λιπώδη ιστό μετά έκθεση στο κρύο (Mol Med, 2011). Επί του παρόντος μελετάται ο ρόλος του FGF21 στη λειτουργία του φαιού λιπώδους ιστού σε πειραματικά μοντέλα μυών με εκλεκτική απάλειψη του FGF21.

Ο ρόλος του FGF21 στη διαδικασία της ηπατικής στεάτωσης που συνοδεύει την αναγέννηση του ήπατος μετά από μερική ηπατεκτομή. Σε προηγούμενη ερευνητική εργασία (Int J Mol Med. 2012) αναδείξαμε τον ρόλο του miR-21 στην ηπατική αναγέννηση.

Μελετάται ο ρόλος επιλεγμένων miRs στη βιολογία του λιπώδους ιστού. Η εργασία αυτή αποτελεί συνέχεια δημοσιευμένης εργασίας μας στο περιοδικό 'PLoS One'.

Ο ρόλος του Nrf2 στη βιολογία του θυρεοειδούς. Η μελέτη αφορά κυτταρικές σειρές , πρωτογενείς καλλιέργειες, και knock out Nrf2 ποντίκια

Κλινική μελέτη για τη σχέση της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και τον άξονα υποθαλάμου υποφύσεως επινεφρίδια.

ΕΠΙΧΟΡΗΓΗΘΕΝΤΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΣΤΑ ΟΠΟΙΑ ΣΥΜΜΕΤΕΙΧΑ ΤΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ 10 ΧΡΟΝΙΑ

ΩΣ ΚΥΡΙΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ

1. "Ο ρόλος του FGF21 στο φαιό λιπώδη ιστό αναφορικά με την ομοιοστασία ενέργειας". Κύριος ερευνητής : Ιωάννης Χαμπαίος. Επιχορήγηση Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία 2012
2. "Οξειδωτικό stress στη βιολογία του λιπώδους ιστού: Ο ρόλος του μεταγραφικού παράγοντα Nrf2". Κύριος ερευνητής : Ιωάννης Χαμπαίος . Επιχορήγηση Καραθεοδωρή (2010-2012) 36000 Ευρω.
3. "Role of HNF-4alpha in adipocyte biology and atherosclerosis". Co-principal investigator with Prof. A Papavassiliou, MD, PhD. Grant Philip Morris (2005-2008) with budget 200000 US dollars.
4. "Μεταγραφικοί παράγοντες που ελέγχουν το Οξειδωτικό stress στο λιπώδη ιστό". Κύριος ερευνητής : Ιωάννης Χαμπαίος. Επιχορήγηση Ελληνική ενδοκρινολογική Εταιρεία 2007 with 6000 Ευρω
5. Θέμα: « Στατίνες και μεταβολισμός λιποπρωτεϊνών. Επαγωγή των υποδοχέων PPARγ μέσω των μεταγραφικών παραγόντων SREBP», Ελληνική ενδοκρινολογική εταιρεία. Ερευνητική ομάδα: Α. Παπαβασιλείου - Β. Κυριαζοπούλου- Ι. Χαμπαίος

ΩΣ ΣΥΝΕΡΕΥΝΗΤΗΣ

1. "Targeting the Keap1/Nrf2 pathway in adipose tissue for obesity prevention and treatment". Grant Marie Curie International Outgoing Fellowships (IOF) Call: FP7-PEOPLE-2012-IOF. Scientist in charge: Ioannis Habeos, Fellow: Dionysios Chartoumpakis, Host organization (return host organization): University of

Patras, Patras, Greece, Partner organization (outgoing host): University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA, Project number 329442, Duration 36 months.

2. "thyroid antioxidant". Principal investigator: G. Sykiotis. I am co-investigator and mentor. Grant Marie Curie International Reintegration Grants (IRG), Call: FP7-PEOPLE-2010-RG with budget 100000 Euros.
3. "Ο ρόλος της παχυσαρκίας στην ανοσολογική απάντηση κατά την σήψη: κύριος ερευνητής καθ. Χ. Γώγος, πρόγραμμα «Καραθεοδωρή» (2009-2011) με επιχορήγηση 36000 Euros.
4. «Στατίνες και μεταβολισμός λιποπρωτεϊνών: Επαγωγή των υποδοχέων PPARs μέσω του μεταγραφικού παράγοντα SREBP», πρόγραμμα «Καραθεοδωρή» (2000-2002)
5. « Κληρονομική αιμοχρωμάτωση και σακχαρώδης διαβήτης», πρόγραμμα «Καραθεοδωρή». κύριος ερευνητής Αναπ καθ. Α. Ψυρόγιαννης.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ ΣΕ ΒΙΒΛΙΟ

Συγγραφέας στο κεφάλαιο των λιπιδίων με θέμα «φαρμακευτική αντιμετώπιση δυσλιπιδαιμιών» στο βιβλίο με μετεκπαιδευτικά μαθήματα που εξέδωσε η Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΜΕ ΚΡΙΤΕΣ

1. Pasmatzi E, Monastirli A, Chroni E, Georgiou S, **Habeos J**, Stefanou EG, Fratter C, Papathanasopoulos P, Tsambaos D. Multiple symmetric lipomatosis type I in a female patient with neuropathy: no association with alcoholism or mitochondrial DNA m.8344A>G mutation. QJM. 2012 Nov 11. **(Citations: 0)**, impact factor **2.325**
2. Kazakou P, Kyriazopoulou V, Michalaki M, Ierodiakonou V, Psyrogiannis A, **Habeos I**. Activated Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis in Patients with Metabolic Syndrome. Horm Metab Res. 2012 Apr 27. **(Citations: 0)** impact factor **2.19**
3. Chaveles I, Zaravinos A, **Habeos IG**, Karavias DD, Maroulis I, Spandidos DA, Karavias. MicroRNA profiling in murine liver after partial hepatectomy. Int J Mol Med. 2012 May;29(5):747-55. **(Citations: 2)** impact factor **1.98**
4. Chartoumpakis DV, Zaravinos A, Ziros PG, Iskrenova RP, Psyrogiannis AI, Kyriazopoulou VE, **Habeos IG**. Differential expression of microRNAs in adipose tissue after long-term high-fat diet-induced obesity in mice. PLoS One. 2012;7(4):e34872. **(Citations: 4)** impact factor **4.092**
5. Nrf2 represses FGF21 during long-term high-fat diet-induced obesity in mice. Chartoumpakis D, Ziros PG, Psyrogiannis A, Papavassiliou AG, Kyriazopoulou V, Sykiotis G, **Habeos IG**. Diabetes. 2011 Aug 18; **(Citations: 14)** impact factor **8.29**
6. Chartoumpakis DV, Ziros PG, Sykiotis GP, Zaravinos A, Psyrogiannis AI, Kyriazopoulou VE, Spandidos DA, **Habeos IG**. Nrf2 activation diminishes during adipocyte differentiation of ST2 cells. Int J Mol Med. 2011 Jul 29. **(Citations: 1)** impact factor **1.98**

7. Pasmatzis E, Monastirli A, **Habeos J**, Georgiou S, Tsambaos D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors cause bullous pemphigoid in diabetic patients: report of two cases. *Diabetes Care*. 2011 Aug; 34(8):e133(**Citations: 2**) impact factor **8.08**
8. Chartoumpakis DV, **Habeos IG**, Ziros PG, Psyrogiannis AI, Kyriazopoulou VE, Papavassiliou AG. Brown Adipose Tissue Responds to Cold and Adrenergic Stimulation by Induction of FGF21. *Mol Med*. 2011; 17 (7-8):736-40. (**Citations: 16**) impact factor **3.76**
9. Sykiotis GP, **Habeos IG**, Samuelson AV, Bohmann D. The role of the antioxidant and longevity-promoting Nrf2 pathway in metabolic regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011 Jan;14(1):41-8. Review. (**Citations: 21**) impact factor **4.37**
10. Chartoumpakis D, Ziros PG, Psyrogiannis A, Kyriazopoulou V, Papavassiliou AG, **Habeos IG**. Simvastatin lowers reactive oxygen species PI3K/Akt pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 May 28;396 (2):463-6. (**Citations: 10**) impact factor **2.48**
11. Theodoropoulou A, Psyrogiannis A, Metallinos IC, **Habeos I**, Vagenakis AG, Kyriazopoulou V. Ghrelin response to oral glucose load in hyperthyroidism, before and after treatment with antithyroid drugs. *J Endocrinol Invest*. 2009 Feb;32(2):94-7. (**Citations: 10**) impact factor **1.57**
12. Karkoulis K, **Habeos I**, Charokopos N, Tsiamita M, Mazarakis A, Pouli A, Spiropoulos K. Hormonal responses to marathon running in non-elite athletes. *Eur J Intern Med*. 2008 Dec;19 (8):598-601(**Citations: 19**) impact factor **2.0**
13. **Habeos IG**, Ziros PG, Chartoumpakis D, Psyrogiannis A, Kyriazopoulou V, Papavassiliou AG. Simvastatin activates Keap1/Nrf2 signaling in rat liver. *J Mol Med (Berl)*. 2008 Nov;86 (11):1279-85(**Citations: 21**) impact factor **4.67**
14. **Habeos IG**, Psyrogiannis A, Kyriazopoulou V, Psilopanagiotou A, Papavassiliou AG, Vagenakis AG. The role of Hemochromatosis C282Y and H63D mutations in the development of type 2 diabetes mellitus in Greece. *Hormones (Athens)*. 2003 Jan-Mar;2(1):55-60(**Citations: 4**) impact factor **2.44**
15. Maroulis JC, Fourtounas C, Vlachoianis JG, Siasos N, Karavias D, Chartoumpakis D, **Habeos I**. Calciphylaxis: a complication of end-stage renal disease improved by parathyroidectomy. *Hormones (Athens)*. 2006 Jul-Sep;5(3):210-3. (**Citations: 3**) impact factor **2.44**
16. Koutras AK, **Habeos IG**, Vagenakis AG, Kalofonos HP. Capecitabine-induced hypertriglyceridemia: a report of two cases. *Anticancer Res*. 2006 May-Jun;26(3B):2249-51. (**Citations: 10**) impact factor **1.7**
17. **Habeos I**, Kyriazopoulou V, Chartoumpakis D, Psyrogiannis A. Fibrocalculous pancreatic diabetes in patient residing in the Mediterranean region. *Hormones (Athens)*. 2006 Jan-Mar;5(1):64-6(**Citations: 0**) impact factor **2.44**

18. Tian H, Mahajan MA, Wong CT, **Habeos I**, Samuels HH. The N-Terminal of the thyroid hormone receptor-beta2 isoform influences ligand-dependent recruitment of coactivators to the ligand-binding domain. *Mol Endocrinol*. 2006 Sep;20(9):2036-51. **(Citations: 16)** impact factor **4.5**
19. Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, Argentou MN, **Habeos IG**, Makri MG, Psyrogiannis AI, Kalfarentzos FE, Kyriazopoulou VE. Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid*. 2006 Jan;16(1):73-8. **(Citations: 94)** impact factor **4.79**
20. **Habeos IG**, Theodoropoulou A, Michalaki M, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG, Psyrogiannis A. Insulin sensitivity and fibrinogen concentrations in normoglycaemic offspring of Type 2 diabetic parents. *Diabet Med*. 2005 Aug;22(8):1122-3**(Citations: 2)** impact factor **2.9**
21. **Habeos I**, Ziros PG, Psyrogiannis A, Vagenakis AG, Papavassiliou AG. Statins and transcriptional regulation: the FXR connection. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Aug;26:334 (2):601-5. **(Citations: 11)** impact factor **2.48**
22. Ziros PG, Georgakopoulos T, **Habeos I**, Basdra EK, Papavassiliou AG. Growth hormone attenuates the transcriptional activity of Runx2 by facilitating its physical association with Stat3beta. *J Bone Miner Res*. 2004 Nov;19(11):1892-904. **(Citations: 24)** impact factor **6.37**
23. Psyrogiannis A, **Habeos I**, Kyriazopoulou V. Insulin sensitivity and Lp(alpha) concentrations in normoglycemic offspring of type 2 diabetic parents. *Lipids Health Dis*. 2003 Oct 29;2:8**(Citations: 6)** impact factor **2.17**
24. Ziros PG, Gil AP, Georgakopoulos T, **Habeos I**, Kletsas D, Basdra EK, Papavassiliou AG. The bone-specific transcriptional regulator Cbfa1 is a target of mechanical signals in osteoblastic cells. *J Biol Chem*. 2002 Jun 28;277(26):23934-41**(Citations: 149)** impact factor **4.77**
25. **Habeos I**, Papavassiliou AG. Type 2 diabetes mellitus and worm longevity: a transcriptional link to cure? *Trends Endocrinol Metab*. 2001 May-Jun;12 (4):139-40. **(Citations: 0)** impact factor **8.115**
26. Hadzic E, **Habeos I**, Raaka BM, Samuels HH. A novel multifunctional motif in the amino-terminal A/B domain of T3Ralpha modulates DNA binding and receptor dimerization. *J Biol Chem*. 1998 Apr 24; 273(17):10270**(Citations: 25)** impact factor **4.77**

Σύνολο αναφορών (Citation index):464 όπως αναφέρονται στο

Web of science, Scopus και google scholar

Impact factor:(MO 3,75)

H index 11

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Ι Χαμπαίος, Α. Ψυρόγιαννης, Β. Κυριαζοπούλου, Α Ψηλοπαναγιώτη, Α.Παπαβασιλείου. Κληρονομική αιμοχρωμάτωση και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2. 29ο πανελλήνιο συνέδριο Ενδοκρινολογίας και μεταβολισμού, Μάιος 2002. Προφορική παρουσίαση.
2. Ziros PG, Rojas Gil AP, Georgakopoulos T, Habeos I, Kletsas D, Basdra EK, Papavassiliou AG. The bone-specific transcriptional regulator Cbfa1 is a target of mechanical signals in osteoblastic cells. 29th European Symposium on Calcified Tissues. Zagreb Croatia 25-29 May 2002
3. Habeos I, Ziros PG, Georgakopoulos T, Rojas-Gil P, Vagenakis A, Papavassiliou AG. "Mechanism of statin action on triglyceride metabolism" "12th Balkan Congress of Endocrinology and 30th Congress of the Greek Endocrine Society" Thessaloniki May 21-25, 2003.
4. P.G. Ziros, T. Georgakopoulos, I. Habeos, E.K. Basdra, A.G. Papavassiliou "Growth hormone action on bone cells: modulator of a functional Runx2/Cbfa1-Stat3b interaction?" Internatinal Conference on Bone and Mineral Research.
5. M. Michalaki, A.G. Vagenakis, A. Leonardou, M.I. Argentou, J. Hambeos, A.Psyrogiannis, F. Kalfarentzos and V. Kyriazopoulou. Morbid obesity and thyroid function in humans 12 international Congress of Endocrinology, Lisbon 2004.
6. Panos Ziros, Iilina Micheva, Ioannis Habeos, Athanasios Papavasiliou, and Nicholas Zoumbos Expression and Activation of the Farnesoid X Receptor in Human Dendritic Cells. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2005; 106: 2220
7. Ziros P, Micheva I, Papapetrou E, Hambaos I, Papavassiliou A, Zoumbos N "Expression and activation of FXR (farnesoid X receptor) in human dendritic cells" National 15th Hellenic Congress of Hematology, Thessaloniki, Greece, 2005 (**oral presentation award**)
8. Expression and activation of FXR (Farnesoid X receptor) in human macrophages. P.Ziros, D.Chartoumpakis, A.P Rojas Gil., AG Papavassiliou.,I.Habeos. Atherosclerosis Panhellenic conference, Athens 2005. Oral presentation
9. Χαρτουμπέκης Δ., Ζήρος Π., Παπαβασιλείου Α., Κυριαζοπούλου Β., Ψυρόγιαννης Α., Χαμπαίος Ι. Ο ρόλος του HNF-4α στη βιολογία του λιποκυττάρου. 34 πανελλήνιο συνέδριο Ενδοκρινολογίας και μεταβολισμού, Μάρτιος 2007. Αναρτημένη παρουσίαση. (**Βραβείο καλύτερης αναρτημένης ανακοίνωσης**).
10. Leonidia. Leonidou, Mouzaki A, Habeos I, V Kyriazopoulou and C Gogos. Cytokine synthesis in patients with obesity and sepsis. 6th Congress of the European Federation of Internal Medicine. Λισσαβόνα, 23-26 Μαΐου 2007.
11. Χαρτουμπέκης Διονύσιος., Ζήρος Πάνος., Παπαβασιλείου Αθανάσιος., Κυριαζοπούλου Βενετσάνα., Ψυρόγιαννης Αγαθοκλής., Χαμπαίος Ιωάννης. Ο Nrf2 ως μεσολαβητής της αντιοξειδωτικής δράσης των στατινών . 35 πανελλήνιο συνέδριο Ενδοκρινολογίας και μεταβολισμού, Μάρτιος 2008. Προφορική παρουσίαση
12. Activation of Nrf2-ARE pathway by simvastatin. P.Ziros, D.Chartoumpakis, A. Psyrogiannis, V. Kyriazopoulou, I. Habeos. Diabetologia Volume: 51 Pages: S321-S322 44th Annual Meeting of the EASD European Association for the Study of Diabetes. Rome, Italy · 7-11 September 2008. Poster presentation
13. Micro-RNAs in mouse liver regeneration.I. Habeos, P.Ziros, I. Chaveles, D.Chartoumpakis, I. Maroulis,D. Karavias. Journal of Hepatology Volume: 52 Pages: S364-S364 The international liver congress 2010 EASL , Vienna, Austria 14-18 April 2010. Poster presentation.
14. Simvastatin lowers reactive oxygen species level via Nrf2 activation through PI3K/Akt signaling. D.Chartoumpakis, P.Ziros, A. Psyrogiannis, V. Kyriazopoulou, AG.Papavassiliou, I. Habeos. 37th Panhellenic conference in Endocrinology and Metabolism, Athens, Greece, 2010. Poster presentation.
15. The role of Nrf2 in high fat diet induced obesity in mice-The

FGF21 connection. D.Chartoumpakis, P.Ziros, A. Psyrogiannis, V. Kyriazopoulou, GP Sykiotis, I. Habeos. 1st International Diabetes and Obesity Forum, Athens, Greece 2010. Oral presentation (**1st prize**).

AWARDS

2002 Πρώτο βραβείο του επάθλου Σωτήρης Παπασταμάτης 2002 (ιατρική Εταιρεία Αθηνών), για την εργασία Ziros PG, Gil AP, Georgakopoulos T, **Habeos I**, Kletsas D, Basdra EK, Papavassiliou AG. «The bone-specific transcriptional regulator Cbfa1 is a target of mechanical signals in osteoblastic cells.» J Biol Chem. 2002 Jun 28; 277(26):23934-41.

2007: Χαρτουμπέκης Δ, Ζήρος Π. ,Παπαβασιλείου Α.,Κυριαζοπούλου Β.,Ψυρόγιαννης Α. **Χαμπαίος Ι**. Ο ρόλος του HNF-4A στη βιολογία του λιποκυττάρου , αναρτημένη ανακοίνωση ,34^ο Πανελλήνιο συνέδριο Ενδοκρινολογίας και μεταβολισμού (Βραβείο Ενδοκρινολογικής Εταιρείας)

2009: Award in memoriam of Professor D. Ikkos for the best original work published in an international journal during the 36th Panhellenic conference in Endocrinology and Metabolism, Hellenic Endocrine Society, Alexandroupolis, Greece. "Simvastatin activates Keap1/Nrf2 signaling in rat liver".

2010: 1st prize for best abstract in the 1st International Diabetes and Obesity Forum (IDOF 2010). "The role of Nrf2 in high fat diet induced obesity in mice-the FGF21 connection". "Diabetes Obesity and Metabolism Journal, Volume 12, Supplement S1, pages 35-36". 21-23 October 2010, Athens, Greece

2011: 2nd prize for best study in Laboratory Endocrinology in the 38th Panhellenic conference in Endocrinology and Metabolism, Hellenic Endocrine Society, Thessaloniki, Greece. "Nrf2 represses FGF21 during long-term high-fat diet-induced obesity in mice".

ΥΠΟΜΝΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ

1. Pasmatzis E, Monastirli A, Chroni E, Georgiou S, **Habeos J**, Stefanou EG, Fratter C, Papathanasopoulos P, Tsambaos D. Multiple symmetric lipomatosis type I in a female patient with neuropathy: no association with alcoholism or mitochondrial DNA m.8344A>G mutation. QJM. 2012 Nov 11.

Πρόκειται για παρουσίαση κλινικού περιστατικού σε γυναίκα με πολλαπλή συμμετρική λιπομάτωση και νευροπάθεια. Η συμμετρική λιπομάτωση αποτελεί σχετικά σπάνια κλινική οντότητα και κατατάσσεται συνήθως μαζί με άλλες μορφές λιποδυστροφίας. Η κλινική διερεύνηση εμπλουτίστηκε με ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και γονιδιακό έλεγχο για τη γνωστή μιτοχονδριακή μετάλλαξη m.8344A>G.

2. Kazakou P, Kyriazopoulou V, Michalaki M, Ierodiakonou V, Psyrogiannis A, **Habeos I**. Activated Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis in Patients with Metabolic Syndrome. Horm Metab Res. 2012 Apr 27.

Μελετήθηκε ο ρόλος του άξονα υποθαλάμου υποφύσεως επινεφριδίων στο μεταβολικό σύνδρομο. Για το σκοπό αυτό μετρήθηκε η ΑΣΤΗ , κορτιζόλη, ινσουλίνη και c-πεπτιδίο πριν και σε τακτά χρονικά διαστήματα μετά από χορήγηση 75 γραμμαρίων γλυκόζης. Άτομα με μεταβολικό σύνδρομο παρουσίασαν υψηλότερες τιμές ΑΣΤΗ κατά την διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης τα άτομα αυτά είχαν υψηλότερες τιμές πρωινής κορτιζόλης μετά από βραδυνή καταστολή με 1 mg δεξαμεθαζόνης.

Τα επίπεδα της ACTH κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης συσχετίστηκαν με επιμέρους συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου.

3. Chaveles I, Zaravinos A, **Habeos IG**, Karavias DD, Maroulis I, Spandidos DA, Karavias. MicroRNA profiling in murine liver after partial hepatectomy. *Int J Mol Med*. 2012 May; 29(5):747-55.

Τα μικρο RNAs είναι μικρά μόρια RNA, που δεν κωδικοποιούν πρωτείνες αλλά επηρεάζουν την έκφραση πρωτεϊνών επηρεάζοντας αρνητικά το mRNA. Τα μικρο RNAs τελευταία φαίνεται ότι εμπλέκονται στην ρύθμιση μεταβολικών οδών και συγκεκριμένα λιπιδίων. Η ηπατική αναγέννηση είναι γνωστό ότι χαρακτηρίζεται από μία φάση έντονης ηπατικής στεάτωσης απαραίτητης για τη συνέχιση της αναγεννητικής διαδικασίας. Στην παρούσα μελέτη, μελετήθηκε ο ρόλος των μικρο RNAs κατά την διαδικασία της ηπατικής αναγέννησης. Μύες υποβλήθηκαν σε 2/3 μερική ηπατεκτομή και μελετήθηκε η διαφορική έκφραση όλων των γνωστών των μικρο RNAs σε διαδοχικές χρονικές στιγμές κατά την διάρκεια της ηπατικής αναγέννησης. Κατά τον αρχικό έλεγχο με μικροσυστοιχίες βρέθηκαν συγκεκριμένα μικρο RNAs να αλλάζουν και μερικά από αυτά επιβεβαιώθηκαν στη συνέχεια με real time PCR. Στη συνέχεια επιλέχθηκε για περαιτέρω μελέτη ο ρόλος του miR-21. Η παρούσα μελέτη συνεχίζεται με τη χρήση μοντέλων knock out μυών .

4. Chartoumpakis DV, Zaravinos A, Ziros PG, Iskrenova RP, Psyrogiannis AI, Kyriazopoulou VE, **Habeos IG**. Differential expression of microRNAs in adipose tissue after long-term high-fat diet-induced obesity in mice. *PLoS One*. 2012; 7(4):e34872.

Μελετήθηκε ο ρόλος των μικρο RNAs στο λιπώδη ιστό μυών, μετά από χορήγηση διαίτας υψηλής σε λιπαρά. Για το σκοπό αυτό μύες κατανάλωσαν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και στη συνέχεια μελετήθηκε η διαφορική έκφραση όλων των γνωστών μικρο RNAs σε σχέση με ζώα σε κανονική δίαιτα με μικροσυστοιχίες. Τα μικρο RNAs που παρουσίασαν διαφορική έκφραση επιβεβαιώθηκαν με real time PCR.

5. Nrf2 represses FGF21 during long-term high-fat diet-induced obesity in mice. Chartoumpakis D, Ziros PG, Psyrogiannis A, Papavassiliou AG, Kyriazopoulou V, Sykiotis G, **Habeos IG**. *Diabetes*. 2011 Aug 18;

Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από χρόνιο οξειδωτικό stress. Ο παράγων FGF21 τελευταία χαρακτηρίστηκε ως μία ορμόνη που παράγεται από το ήπαρ και το λιπώδη ιστό και ρυθμίζει το μεταβολισμό. Ο μεταγραφικός παράγοντας Nrf2 , ρυθμίζει την έκφραση πολλών γονιδίων τα οποία δρουν ως αντιοξειδωτικά ή μεταβολίζουν τοξικές ουσίες σε βασικές συνθήκες, ή μετά από επαγωγή. Η παρούσα μελέτη διερεύνησε το ρόλο του Nrf2 σε μύες που κατανάλωσαν δίαιτα πλούσια σε λιπαρά για μεγάλο διάστημα με σκοπό την πρόκληση παχυσαρκίας και χαρακτήρισε την σχέση του Nrf2 με τον FGF21 κάτω από αυτές τις πειραματικές συνθήκες. Μύες με έλλειψη του Nrf2 προστατεύτηκαν μερικώς από την παχυσαρκία και ανέπτυξαν φαινότυπο με μικρότερη αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι μύες αυτοί παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα έκφρασης FGF21 στο ήπαρ και τον λιπώδη ιστό σε σχέση με μύες αγρίου τύπου. Ο φαινότυπος συσχετίστηκε με υψηλότερη έκφραση FGF21. Επιπρόσθετα, η υπερέκφραση του Nrf2 σε κυτταρική σειρά, είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση των επιπέδων mRNA του FGF21, όπως επίσης και την ελάττωση της ενεργότητας υποκινητή με θέσεις πρόσδεσης για τον Nrf2.

6. Chartoumpakis DV, Ziros PG, Sykiotis GP, Zaravinos A, Psyrogiannis AI, Kyriazopoulou VE, Spandidos DA, **Habeos IG**. Nrf2 activation diminishes during adipocyte differentiation of ST2 cells. *Int J Mol Med*. 2011 Jul 29.

Η διαφοροποίηση του λιποκυττάρου είναι μια περίπλοκα ελεγχόμενη διαδικασία η οποία επηρεάζεται μεταξύ άλλων παραγόντων από το οξειδωτικό stress. Ο μεταγραφικός παράγοντας Nrf2, ρυθμίζει την έκφραση πολλών γονιδίων τα οποία δρουν είτε ως αντιοξειδωτικά είτε μεταβολίζουν τοξικές ουσίες, σε βασικές συνθήκες, η μετά από επαγωγή. Η παρούσα μελέτη διερεύνησε την κατάσταση ενεργότητας του Nrf2 κατά την λιποκυτταρογένεση, στην κυτταρική σειρά ST2. Κατά την λιποκυτταρογένεση, τα ενδοκυττάρια επίπεδα του λόγου οξειδωμένης/ανηγμένης γλουταθειόνης αυξήθηκαν. Η πυρηνική εντόπιση του Nrf2, όπως και η ικανότητά του να προσδένεται σε DNA μειώθηκε κατά την εξέλιξη της διαδικασίας λιποκυτταρογένεσης. Το ίδιο πρότυπο παρατηρήθηκε και στην ικανότητα του Nrf2 να ενεργοποιεί τεχνητούς υποκινητές με στοιχεία πρόσδεσης του Nrf2.

7. Pasmatzis E, Monastirli A, **Habeos J**, Georgiou S, Tsambaos D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors cause bullous pemphigoid in diabetic patients: report of two cases. *Diabetes Care*. 2011 Aug; 34(8):e133

Πρόκειται για παρουσίαση δύο κλινικών περιστατικών που παρουσίασαν πομφολυγώδες πεμφυγοειδές μετά από χρήση αναστολέων της διπεπτιδυλ πεπτιδάσης-4. Η παρατήρηση αυτή είναι από τις πρώτες που ανακοινώθηκαν σχετικά. Η παρενέργεια αυτή είναι πολύ σημαντική εν όψει της ευρείας πλέον χρήσης αυτής της κατηγορίας αντιδιαβητικών δισκίων. Η μελέτη συνεχίζεται με τη συλλογή περισσότερων περιστατικών από δύο νοσηλευτικά κέντρα με σκοπό την πληρέστερη διερεύνησή τους.

8. Chartoumpakis DV, **Habeos IG**, Ziros PG, Psyrogiannis AI, Kyriazopoulou VE, Papavassiliou AG. Brown Adipose Tissue Responds to Cold and Adrenergic Stimulation by Induction of FGF21. *Mol Med*. 2011; 17 (7-8):736-40.

Η ορμόνη FGF21 είναι μια πλειοτροπική πρωτεΐνη που παρεμβαίνει στο μεταβολισμό γλυκόζης και λιπιδίων και στην ομοιοστασία της ενέργειας. Η κύριοι ιστοί έκφρασης της αποτελούσε μέχρι την παρούσα δημοσίευση το ήπαρ και ο λιπώδης ιστός. Ο φαιός λιπώδης ιστός είναι υπεύθυνος για την θερμογένεση μετά από έκθεση στο κρύο στα τρωκτικά, ενώ ο ρόλος του τελευταία έχει αναδειχθεί και στον άνθρωπο αναφορικά με την παχυσαρκία. Στην παρούσα μελέτη για πρώτη φορά, ταυτόχρονα με άλλη ερευνητική ομάδα ανακοινώσαμε ότι το φαιό λίπος μυών μετά από έκθεση στο κρύο ή μετά τη δράση διεγερτών των β-3 αδρενεργικών υποδοχέων, εκφράζει FGF21. Η δράση του στο φαιό λιπώδη ιστό διερευνάται περαιτέρω στο εργαστήριό μας με τη χρήση μυών με έλλειψη του FGF21.

9. Sykiotis GP, **Habeos IG**, Samuelson AV, Bohmann D. The role of the antioxidant and longevity-promoting Nrf2 pathway in metabolic regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011 Jan;14(1):41-8. Review.

Πρόκειται για ανασκόπηση του ρόλου του Nrf2 στο μεταβολισμό.

11. Theodoropoulou A, Psyrogiannis A, Metallinos IC, **Habeos I**, Vgenakis AG, Kyriazopoulou V. Ghrelin response to oral glucose load in hyperthyroidism, before and after treatment with antithyroid drugs. *J Endocrinol Invest*. 2009 Feb;32(2):94-

Μελετήθηκαν τα επίπεδα της Ghrelin στον υπερθυρεοειδισμό και μετά θεραπεία. Διαπιστώθηκε ότι η Ghrelin σχετίζεται με BMI και αντίσταση στην ινσουλίνη και ότι δεν ευθύνεται για την αύξηση της όρεξης στον υπερθυρεοειδισμό.

12. K. Karkoulis , I. Habeos , N.Charokopos , M. Tsiamita , A. Mazarakis , A. Pouli, K. Spiropoulos. Hormonal responses to marathon running in non-elite athletes. European journal of Internal Medicine 2008

Μελετήθηκαν αθλητές που συμμετείχαν στον κλασικό μαραθώνιο της Αθήνας (αθλητές μέσης ηλικίας, non-elite) αναφορικά με αλλαγές σε ορμονικές παραμέτρους. Τα επίπεδα κορτιζόλης και προλακτίνης αυξήθηκαν σημαντικά αμέσως μετά τον αγώνα, ενώ εκείνα της τεστοστερόνης μειώθηκαν. Οι αλλαγές αυτές αποκαταστάθηκαν μία εβδομάδα μετά το πέρας του αγώνα.

13. Ioannis G. Habeos, Panos G. Ziros, Dionysios Chartoumpakis, Agathoklis Psyrogiannis, Venetsana Kyriazopoulou and Athanasios G. Papavassiliou. Simvastatin activates Kcap1/Nrf2 signaling in rat liver. Journal of Molecular Medicine (Berl) 2008 Nov;86 (11):1279-85.

Είναι γνωστό ότι οι στατίνες, πέρα από τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης, έχουν και αντιοξειδωτική δράση. Ο Nrf2(NF-E2-related factor-2) είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας ο οποίος έχει ρυθμιστικό ρόλο στη συνδυασμένη ενεργοποίηση της έκφρασης αντιοξειδωτικών γονιδίων. Έχοντας υπόψη τα ανωτέρω, στόχος της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής συμμετοχής του Nrf2 στην αντιοξειδωτική δράση των στατινών. Χρησιμοποιήθηκαν αρσενικοί αρουραίοι Wistar και η κυτταρική σειρά ηπατοκυτταρικού καρκινώματος HepG2. Σε μια ομάδα αρουραίων χορηγήθηκε σιμβαστατίνη (gavage 120mg/kg) για 5 ημέρες και στην άλλη ο διαλύτης της (νιτροκυτταρίνη) και αφού θυσιάστηκαν απομονώθηκε το ήπαρ για παρασκευή πρωτεϊνικών εκχυλισμάτων και RNA. Με δοκιμασίες ηλεκτροφορητικής κινητικότητας (EMSA) μελετήθηκε η μεταγραφική ενεργότητα του Nrf2. Με δοκιμασία προστασίας από RNase (RPA) μελετήθηκαν τα επίπεδα RNA αντιοξειδωτικών ενζύμων-δυνητικών στόχων του Nrf2. Με ανοσοαποτύπωση κατά Western μελετήθηκε η έκφραση σε επίπεδο πρωτεΐνης του Nrf2 και των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Επίσης, κατασκευάσθηκε κυτταρική σειρά HepG2 η οποία εκφράζει μόνιμα το γονίδιο της λουσιφεράσης ελεγχόμενο από έναν τεχνητό υποκινητή, το ARE(Antioxidant Response Element), στο οποίο υπάρχουν θέσεις πρόσδεσης για τον Nrf2 και πραγματοποιήθηκαν πειράματα με χορήγηση σιμβαστατίνης.

Από τις EMSA έγινε φανερό ότι με τη χορήγηση σιμβαστατίνης αυξάνεται η μεταγραφική ενεργότητα του Nrf2. Από τα Western Blot φάνηκε η αύξηση του πυρηνικού Nrf2 μετά τη χορήγηση σιμβαστατίνης. Παρατηρήθηκε επίσης αύξηση της έκφρασης σε επίπεδο mRNA (με την RPA) και πρωτεΐνης (Western Blot) ορισμένων αντιοξειδωτικών ενζύμων-στόχων του Nrf2 όπως είναι η GPX-2 (Glutathione peroxidase 2) και η HO-1(Heme Oxygenase-1). Με την επίδραση σιμβαστατίνης στα HepG2-ARE παρατηρήθηκε αύξηση των σχετικών μονάδων λουσιφεράσης. Η αύξηση αυτή αναιρέθηκε κατά 80% όταν η επίδραση με στατίνη συνοδεύτηκε από διαμόλυνση των κυττάρων με πλασμίδιο που φέρει το Dominant Negative Nrf2. Τέλος, η συγχορήγηση μεβαλονικού φάνηκε να αναιρεί την παραπάνω αύξηση ενώ η χορήγηση χοληστερόλης δεν αναιρέσει το αποτέλεσμα.

Τα ανωτέρω αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την αντιοξειδωτική δράση των στατινών και προτείνουν τον Nrf2 ως έναν από τους μεσολαβητές της πλειοτροπικής δράσης των στατινών.

14. **Ioannis G Habeos**, Agathoklis Psyrogiannis, Venetsana Kyriazopoulou, A Psilopanagioutou, Athanasios G Papavasiliou, Apostolos G Vagenakis. The role of Hemochromatosis C282Y and H63D mutations in the development of type 2 diabetes mellitus in Greece. *Hormones* 2003, 2(1): 55-60.

Αρκετοί συγγραφείς έχουν υποστηρίξει ότι υπάρχει μια θετική συσχέτιση ανάμεσα στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και τις μεταλλάξεις C282Y και H63D της κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης, ενώ άλλοι έχουν απορρίψει μια τέτοια συσχέτιση. Υπάρχουν επίσης αναφορές για αυξημένο φορτίο του οργανισμού με σίδηρο στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και πιθανή συσχέτιση με την παθογένεια της νόσου. Η παρούσα μελέτη έγινε με σκοπό να διερευνηθεί ο ρόλος των μεταλλάξεων C282Y και H63D της κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης στην ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 στην Ελλάδα εφόσον είναι γνωστή η μεγάλη διακύμανση της συχνότητας των ανωτέρω μεταλλάξεων από πληθυσμό σε πληθυσμό. Στο πρώτο σκέλος της μελέτης υπολογίστηκε η συχνότητα των ανωτέρω μεταλλάξεων σε δείγμα 100 διαβητικών τύπου 2 και 100 φυσιολογικών ατόμων με τη μέθοδο PCR και RFLP. Στο δεύτερο μέρος μελετήθηκαν 500 διαβητικοί τύπου 2 και 423 φυσιολογικά άτομα. Στα άτομα αυτά μελετήθηκε το φορτίο του οργανισμού σε σίδηρο μετρώντας τον σίδηρο ορού, την ολική δεσμευτική ικανότητα του ορού για σίδηρο, τον κορεσμό της τρανσφερρίνης και την φερριτίνη. Επίσης μελετήθηκε το γονίδιο της κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης για την τυχόν ύπαρξη των προαναφερθών μεταλλάξεων. Δεν βρέθηκαν διαφορές στη συχνότητα των αλληλομόρφων αναφορικά με τις μεταλλάξεις C282Y και H63D ανάμεσα στους διαβητικούς τύπου 2 και το γενικό πληθυσμό. Η συχνότητα των δύο αλληλομόρφων υπολογίστηκε σε 0,0075 για τη C282Y και 0,115 για την H63D. Η παρουσία οποιασδήποτε από τις παραπάνω μεταλλάξεις στην ετερόζυγη μορφή συνεισφέρει στην αύξηση του φορτίου του οργανισμού σε σίδηρο. Άτομα που φέρουν τουλάχιστον μία μετάλλαξη (C282Y ή H63D) παρουσιάζουν υψηλότερο κορεσμό τρανσφερρίνης συγκρινόμενα με άτομα χωρίς καμία τέτοια μετάλλαξη. Αυτό φαίνεται να ισχύει τόσο στους διαβητικούς ($49 \pm 8,6$ vs $44,5 \pm 5,4$, $p < 0,01$), όσο και στα φυσιολογικά άτομα ($49,3 \pm 7,3$ vs $42,6 \pm 3,3$, $p < 0,01$). Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είχαν υψηλότερο κορεσμό τρανσφερρίνης συγκρινόμενοι με το γενικό πληθυσμό. Οι διαφορές αυτές βρέθηκαν τόσο στην ομάδα των ανδρών ($31,8 \pm 11$ έναντι $29,5 \pm 8$, $p = 0,05$) όσο και στην ομάδα των γυναικών ($28,5 \pm 10$ έναντι $25,5 \pm 9,6$, $p = 0,001$). Οι διαβητικοί τύπου 2 είχαν υψηλότερα επίπεδα φερριτίνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Συμπερασματικά, οι διαβητικοί τύπου 2 έχουν αυξημένο φορτίο σιδήρου. Οι μεταλλάξεις C282Y και H63D συνεισφέρουν στο αυξημένο φορτίο σιδήρου και στις δύο ομάδες. Δεν βρέθηκε διαφορά στη συχνότητα των μεταλλάξεων C282Y και H63D του γονιδίου της κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης ανάμεσα στους διαβητικούς τύπου 2 και την ομάδα ελέγχου στον Ελληνικό πληθυσμό.

15. Maroulis JC, Fourtounas C, Vlachojannis JG, Siasos N, Karavias D, Chartoumpakis D, **Habeos I**. Calciphylaxis: a complication of end-stage renal disease improved by parathyroidectomy. *Hormones (Athens)*. 2006 Jul-Sep; 5(3):210-3.

Πρόκειται για παρουσίαση περιστατικού. 43 ετών άντρας με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, επώδυνες δερματικές βλάβες, υψηλό γινόμενο ασβεστίου φωσφόρου και βιοψία δέρματος που επιβεβαίωσε τη διάγνωση της καλσιφύλαξης. Μετά από παραθυροειδεκτομή παρουσίασε βελτίωση στα συμπτώματα και τα κλινικά σημεία.

16. Koutras AK, **Habeos IG**, Vagenakis AG, Kalofonos HP. Capecitabine-induced hypertriglyceridemia: a report of two cases. *Anticancer Res*. 2006 May-Jun; 26(3B):2249-51.

Πρόκειται για παρουσίαση δύο περιστατικών ανάπτυξης σοβαρής υπερτριγλυκεριδαιμίας σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με caprecitabine και ανάλυση των πιθανών παθογενετικών μηχανισμών .

17. Fibrocalculous pancreatic diabetes in patient residing in the Mediterranean region. **Habeos I**, Kyriazopoulou V, Chartoumprekis D, Psyrogiannis A. *Hormones (Athens)*. 2006 Jan-Mar; 5(1):64-6

Παρουσιάζεται περιστατικό ασβεστοποιού μη αλκοολικής παγρεατίτιδος που στη συνέχεια παρουσίασε σακχαρώδους διαβήτη που απαιτούσε τη χρήση ινσουλίνης. Το ανωτέρω περιστατικό πληρεί τα κριτήρια της κλινικής οντότητας fibrocalculous pancreatic diabetes (νόσος που περιγράφεται σε τροπικές χώρες) παρόλο που γεννήθηκε και μεγάλωσε στην Ελλάδα.

18. Tian H, Mahajan MA, Wong CT, **Habeos I**, Samuels HH. The N-Terminal A/B domain of the thyroid hormone receptor-beta2 isoform influences ligand-dependent recruitment of coactivators to the ligand-binding domain *Mol Endocrinol*. 2006 Sep; 20(9):2036-51. Epub 2006 Apr 27.

Οι υποδοχείς θυροειδικών ορμονών , και συγκεκριμένα οι ισομορφές TRα1, TRβ1, και TRβ2, αποτελούν μέλη της οικογένειας των πυρηνικών υποδοχέων και είναι μεταγραφικοί παράγοντες των οποίων η λειτουργία επηρεάζεται από τον συνδέτη τους. Οι ισομορφές TRα1, TRβ1, και TRβ2 διαφέρουν κυρίως στην αμινοτελική περιοχή A/B. Η περιοχή αυτή παρουσιάζει μεταγραφική ενεργότητα ανεξάρτητα από την παρουσία προσδέματος. Στην παρούσα μελέτη μελετήθηκε ο ρόλος των περιοχών A/B και LBD του υποδοχέα TRβ2 αναφορικά με την ικανότητά τους να αλληλεπιδρούν με συν-ενεργοποιητές και με αυτό τον τρόπο να επηρεάζουν τη μεταγραφή γονιδίων στόχων. Μελετήθηκαν οι συν-ενεργοποιητές CBP, SRC-1α, NRC. Η μελέτη καταδεικνύει την αλληλοεξάρτηση και συνεργασία των δύο περιοχών (A/B και LBD) αναφορικά με την επιστράτευση των διαφόρων συν-ενεργοποιητών.

19. Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, Argentou MN, **Habeos IG**, Makri MG, Psyrogiannis AI, Kalfarentzos FE, Kyriazopoulou VE. Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid*. 2006 Jan;16(1):73-8.

Δεν είναι ξεκάθαρο βιβλιογραφικά, αν η θυροειδική λειτουργία διαταράσσεται στη σοβαρή παχυσαρκία. Μελετήσαμε 144 νοσογόνα παχύσαρκους ασθενείς. Από αυτούς επιλέξαμε 78 άτομα ευθυροειδικά με αρνητικά αντισώματα και τους συγκρίναμε με 77 άτομα ευθυροειδικά με αρνητικά αντισώματα φυσιολογικού σωματικού βάρους. Βρέθηκε ότι η TSH συμβαδίζει με την ινσουλίνη και την αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά δεν συμβαδίζει με το BMI , τη λεπτίνη ή την ποσότητα λίπους. Οι νοσογόνα παχύσαρκοι έχουν υποθυροειδισμό και λανθάνοντα υποθυροειδισμό σε ποσοστό 19% και υψηλότερη T3, T4, TSH , πιθανόν λόγω αλλαγής του reset στον υποθάλαμο.

20. **Habeos IG**, Theodoropoulou A, Michalaki M, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG, Psyrogiannis A. Insulin sensitivity and fibrinogen concentrations in normoglycaemic offspring of Type 2 diabetic parents. *Diabetic Med*. 2005 Aug; 22(8):1122-3

Μελετήθηκαν 54 ευγλυκαιμικοί συγγενείς ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2. Υπολογίστηκαν επίπεδα ινωδογόνου και αντίστασης στην ινσουλίνη. Βρέθηκε ότι τα επίπεδα

ινωδογόνου, συμβαδίζουν με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αύξηση του ινωδογόνου πιθανά να οφείλεται σε ηπατική στεάτωση και χαμηλού βαθμού φλεγμονή

21. **Habeos I**, Ziros PG, Psyrogiannis A, Vagenakis AG, Papavassiliou AG.
Statins and transcriptional regulation: the FXR connection.
Biochem Biophys Res Commun. 2005 Aug 26; 334(2):601-5.

Ο μεταγραφικός παράγοντας FXR είναι πυρηνικός υποδοχέας που εμπλέκεται στο μεταβολισμό λιποπρωτεϊνών και γλυκόζης. Οι στατίνες αποτελούν ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιλιπιδαιμικά φάρμακα με πολλές πλειοτροπικές δράσεις. Δεν υπάρχουν αναφορές για τη δράση των στατινών στον FXR. Χρησιμοποιώντας ως μοντέλο Syrian hamsters, παρουσιάζουμε δεδομένα που δείχνουν ότι η σιμβαστατίνη, ελαττώνει την έκφραση του FXR σε επίπεδο RNA και πρωτεΐνης, και μειώνει την ικανότητά του να προσκολλάται στους υποκινητές γονιδίων στόχων. Τα ευρήματα αυτά μπορεί να έχουν σημασία για τον τρόπο με τον οποίο οι στατίνες επηρεάζουν τον μεταβολισμό υδατανθράκων και λιποπρωτεϊνών.

22. Ziros PG, Georgakopoulos T, **Habeos I**, Basdra EK, Papavassiliou AG.
Growth hormone attenuates the transcriptional activity of Runx2 by facilitating its physical association with Stat3beta J Bone Miner Res. 2004 Nov;19 (11):1892-904

Στην εργασία αυτή έγινε προσπάθεια κατανόησης του τρόπου με τον οποίο ένα χημικό εξωκυττάριο ερεθίσμα, αυτό της ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης (GH), επηρεάζει τις λειτουργίες ομοιόστασης και διαφοροποίησης των οστικών κυττάρων.

Είναι γνωστό από την βιβλιογραφία ότι η αυξητική ορμόνη επηρεάζει την αύξηση των οργανισμών επενεργώντας σχεδόν στο σύνολο των ιστών ενός οργανισμού όπως το συκώτι, οι μύες το νεφρό και φυσικά το οστό. Η οστική μάζα αυξάνεται μέχρι τα 20-30 χρόνια ζωής του ανθρώπου αλλά στην συνέχεια υπάρχει μια αυξανόμενη ελάττωση της, πράγμα που είναι ιδιαίτερα εμφανές και σοβαρό στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Παράλληλα το οστό είναι ένας ιστός που συνεχώς αναγεννάτε καθώς συνεχής επαναπορρόφηση (μέσω των οστεοκλαστικών κυττάρων) και νέος σχηματισμός οστού (μέσω των οστεοβλαστών) συμβαίνει διαρκώς. Η αυξητική ορμόνη κατέχει κεντρικό ρόλο σε όλες τις διαδικασίες που αναφέραμε. Όμως πολύ λίγα μέχρι τώρα είναι γνωστά για τους μοριακούς μηχανισμούς που υποκρύπτονται αυτών των διαδικασιών.

Στην προσπάθεια μας για κατανόηση αυτών των λειτουργιών, κυτταρικές σειρές αλλά και καλλιέργειες πρωτογενών οστεοβλαστών υποβλήθηκαν σε έκθεση διαφόρων δόσεων αυξητικής ορμόνης. Σαν αποτέλεσμα διαγνώστηκε μια εμφανής περιοδική μεταβολή της έκφρασης του οστεοβλαστικού παράγοντα μεταγραφής Cbfa1, που συμπίπτει με το περιοδικό πρότυπο δράσης της αυξητικής ορμόνης. Πιο συγκεκριμένα βρέθηκε ότι η GH περιοδικά μεταβάλλει την έκφραση του Cbfa1 σε επίπεδο mRNA. Επειδή το μόνο μόριο, που έχει βρεθεί μέχρι στιγμής, να ρυθμίζει την έκφραση του Cbfa1 σε επίπεδο mRNA είναι ο ίδιος ο Cbfa1 και μάλιστα με αρνητική ανάδραση (περισσότερος Cbfa1 μπλοκάρει την έκφραση του mRNA του με το να προσδένεται σε συγκεκριμένα σημεία πρόσδεσης του στον ίδιο του τον υποκινητή), προσπαθήσαμε με την μέθοδο του διπλού υβριδίου να αποκαλύψουμε μόρια που αλληλεπιδρούν με αυτόν και σχετίζονται με την δράση της GH στην έκφραση του. Έτσι βρέθηκε ότι ο Cbfa1 αλληλεπιδρά με τον μεταγραφικό παράγοντα Stat3β (όπως και με άλλα Stats). Τα Stats είναι μεταγραφικοί παράγοντες που αποδεδειγμένα λειτουργούν στο τέλος του μονοπατιού που επάγει η αυξητική ορμόνη. Πολλού δε περισσότερο, το Stat3β όπου έχει βρεθεί να λειτουργεί, δρα αρνητικά. Με την βοήθεια του συστήματος διπλού υβριδίου και την δημιουργία κατάλληλων ελλείψεων ταυτοποιήθηκε η περιοχή αλληλεπίδρασης των

δύο μορίων. Πειράματα συνκατακρήμνισης *in vitro* και συν-ανοσοκαθίζησης *in vivo* (co-immune precipitations) επιβεβαίωσαν την αλληλεπίδραση.

Τα πειραματικά μας αποτελέσματα μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι το σήμα της αυξητικής ορμόνης ανάμεσα σε πολλά άλλα επάγει την δράση του Stat3β, το οποίο μπορεί αλληλεπιδρώντας άμεσα με το Cbfa1 να ελέγχει την έκφραση αυτού και κατά συνέπεια την οστεοβλαστική διαφοροποίηση. Αυτό γίνεται με σκοπό να διατηρείται σε ένα επίπεδο ισορροπίας η επαγωγή της οστεοβλαστικής διαφοροποίησης μέσω της αυξητικής ορμόνης κατά την διάρκεια της ανάπτυξης, που να συνάδει με το συνολικό αναπτυξιακό πρότυπο του οργανισμού.

23. Agathoklis Psyrogiannis, **Ioannis Habeos**, Venetsana Kyriazopoulou. Insulin Sensitivity and Lp(a) Concentrations in Normoglycemic Offspring of Type 2 Diabetic Parents. *Lipids Health Dis.* 2003 Oct 29;2:8

Άτομα των οποίων τουλάχιστον ο ένας γονέας έχει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρουσιάζουν μεγαλύτερη αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, μεγαλύτερη επίπτωση δυσλιπιδαιμίας και συχνότερα καρδιαγγειακά συμβάματα. Η σχέση ανάμεσα στη Lp(a) και τη στεφανιαία νόσο είναι τεκμηριωμένη. Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε η συσχέτιση των επιπέδων της Lp(a) και του βαθμού αντίστασης στην ινσουλίνη. Μελετήθηκαν τα επίπεδα της Lp(a) σε 41 απογόνους 41 οικογενειών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης (ομάδα 1) και συγκρίθηκαν με 41 απογόνους των οποίων οι γονείς δεν είχαν ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. (ομάδα 2). Οι δύο ομάδες ήταν συγκρίσιμες όσον αφορά το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, το λόγο περιμέτρου μέσης προς περίμετρο γοφών και την αρτηριακή πίεση. Μετρήθηκαν τα επίπεδα Lp(a), τριγλυκεριδίων, HDL, LDL, ινσουλίνη σε ορό νήστεως καθώς και ο δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA-IR). Οι απόγονοι των διαβητικών παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα νηστείας τριγλυκεριδίων (mean ± SD 199.3±184.2 vs. 147.1±67.9 ng/dl, p<0.05), χαμηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης (37.3±9.0 vs. 44.6±7.8, p<0.001) και πολύ υψηλότερο δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη (2.84±1.39 vs. 1.67±0.77, p<0.001). Επίσης παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα Lp(a) στον ορό τους (15.4±6.7 vs. 8.6±6.0, p<0.001). Δεν βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα Lp(a) και στον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη (r=0,016 p=NS). Συμπερασματικά τα επίπεδα της Lp(a) είναι σημαντικά αυξημένα σε απογόνους διαβητικών τύπου 2 αλλά δεν βρέθηκε συσχέτισή τους με το βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη.

3. Ziros PG, Gil AP, Georgakopoulos T, **Habeos I**, Kletsas D, Basdra EK, Papavassiliou AG. «The bone-specific transcriptional regulator Cbfa1 is a target of mechanical signals in osteoblastic cells.» *J Biol Chem.* 2002 Jun 28; 277(26):23934-41. (ιατρική Εταιρεία Αθηνών, **Πρώτο βραβείο του επάθλου Σωτήρης Παπασταμάτης 2002**)

Ένας από τους σημαντικότερους στόχους της έρευνας σχετικά με την ομοιοστάση και διαφοροποίηση των οστικών κυττάρων είναι η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο ποικίλα χημικά ή μηχανικά εξωκυττάρια ερεθίσματα επηρεάζουν αυτές τις λειτουργίες. Από καιρό είναι γνωστό ότι η μηχανική διέγερση είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της ομοιοστάσης του οστού και καθοριστικός παράγοντας της μορφολογίας του σκελετού κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και στην ενήλικη ζωή. Η εμπλοκή της μηχανικής διέγερσης στις διαδικασίες της οστικής ανάπτυξης (αύξηση, οστεοποίηση και ανάπλαση), καταδεικνύουν τη σπουδαιότητα της κατανόησης της επίδρασης του μηχανικού φόρτου στην οστεοβλαστική διαφοροποίηση και λειτουργία. Μέχρι σήμερα λίγα είναι γνωστά, και αυτά ελλιπή ή αντιφατικά, για τα μοριακά γεγονότα/μηχανισμούς που ενέχονται στη μετατροπή μηχανικών σημάτων σε βιοχημικές

αποκρίσεις οι οποίες απολήγουν σε γενετικό επαναπρογραμματισμό των οστικών κυττάρων. Μια σειρά από μελέτες δείχνουν ότι τα οστεοβλαστικά (οστεοσυνθετικά) κύτταρα αποκρίνονται στην άσκηση μηχανικών φορτίων μεταγόντας κατάλληλα σήματα, που τροποποιούν την έκφραση γονιδίων σχετικών με την οστεοβλαστική διαφοροποίηση. Θεμελιώδη ρόλο στην οστεοβλαστική διαφοροποίηση και λειτουργία έχει ο μεταγραφικός παράγοντας Cbfa1.

Για το λόγο αυτό πρωτογενείς καλλιέργειες ανθρώπινων οστεοβλαστικών κυττάρων υποβλήθηκαν σε μικρού βαθμού συνεχή μηχανική διέγερση, με τη χρήση μιας κατοχυρωμένης διεθνώς πειραματικής διάταξης εφαρμογής ελεγχόμενης μηχανικής τάσης. Τεχνικές ανάλυσης κατά Northern/ανοσο-ανίχνευσης κατά Western και δοκιμασίες μεταβολής ηλεκτροφορητικής κινητικότητας, αναστολής της δράσης κινασών, αντίδρασης κίνησης σε πήκτωμα και συν-ανοσοκαθίζησης χρησιμοποιήθηκαν για να διερευνηθεί ο ρόλος του Cbfa1 στη μηχανο-μεταγωγή.

Τα πειραματικά αποτελέσματα έδειξαν ότι άσκηση φυσιολογικών επιπέδων μηχανικής τάσης σε ανθρώπινα οστεοβλαστικά κύτταρα επάγει άμεσα την έκφραση αλλά και την ικανότητα πρόσδεσης στο DNA του Cbfa1. Το φαινόμενο αυτό φαίνεται να «ζυγοσταθμίζεται» από την επαγωγή της δράσης των MAP κινασών (MAPKs), μετά από μηχανική διέγερση.

Συγκεκριμένα, η MAP κίνηση ERK ενεργοποιείται μετά από μηχανική διέγερση, αλληλεπιδρά με τον Cbfa1 *in vivo* και πυροδοτεί τη δράση του μέσω φωσφορυλίωσης του από αυτήν.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συνδέουν για πρώτη φορά τη μηχανική διέγερση με τη διαδικασία της οστεοβλαστικής διαφοροποίησης. Η ταυτοποίηση των ειδικών τροποποιητών και συμπαραγόντων που λειτουργούν σ' αυτό το κύκλωμα επαγωγής της μεταγραφής μετά από μηχανική διέγερση, αναμένεται να συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση του ρόλου της μηχανικής τάσης στη φυσιολογία του οστού και μπορεί να θέσει τις βάσεις για μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις στις παθολογικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από απώλεια οστικής μάζας

25. **Habeos I**, Papavassiliou AG. (2001): Type 2 diabetes mellitus and worm longevity: a transcriptional link to cure? Trends in Endocrinology and metabolism. May/June; 12(4): 139-140.

Αναφέρεται στις ομοιότητες του σήματος της ινσουλίνης ανάμεσα στον άνθρωπο και το *c.elegans* και μέσω αυτού γίνεται προσπάθεια κατανόησης της παθογένειας του μεταβολικού συνδρόμου στον άνθρωπο.

26. Hadzic E, **Habeos I**, Raaka BM, Samuels H. A novel multifunctional motif in the amino-terminal A/B domain of T3Ralpha modulates DNA binding and receptor dimerization. JBC 1998 Apr 24; 273(17): 10270-10278.

Έχουμε ανακοινώσει προηγουμένως ότι απάλειψη των 50 πρώτων αμινοξέων του αμινοτελικού άκρου (A/B domain) του υποδοχέα θυρεοειδικών ορμονών άλφα του αρουραίου και του κοτόπουλου (T3Ra) ελάττωσε την εξαρτώμενη από T3 διέγερση γονιδίων στόχων με TREs στους υποκινητές τους. Αυτή η σημασία για την ύπαρξη του αμινοτελικού άκρου ώστε ο υποδοχέας να είναι ενεργός μεταγραφικά, εντοπίστηκε στα αμινοξέα 21-30 του T3Ra.

Έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα TFIIIB σε κύτταρα εδήχθη ότι επαυξάνει την T3 εξαρτώμενη μεταγραφική ικανότητα του T3Ra και αυτή ακριβώς η επαύξηση από τον TFIIIB εξαρτάται από ακριβώς αυτή την αλληλουχία των 10 αμινοξέων. Μελέτες *in vitro* αλληλεπίδρασης έδειξαν ότι ο υποδοχέας T3Ra. Αλληλεπιδρά αποτελεσματικά με τον TFIIIB και αυτή η αλληλεπίδραση απαιτεί την ύπαρξη των αμινοξέων 23KRKRK27 στο αμινοτελικό άκρο του T3Ra. Σε αυτή τη μελέτη καταδεικνύουμε τη λειτουργική σημασία αυτών των 5

βασικών αμινοξέων για τη μεταγραφική ικανότητα του T3Ra, ενισχύοντας έτσι το ρόλο αυτών των αμινοξέων και την αλληλεπίδρασή τους με το μεταγραφικό παράγοντα TFIIB. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα ίδια αμινοξέα επίσης επηρεάζουν την ικανότητα του T3Ra να δεσμεύεται στους υποκινητές γονιδίων στόχων, όπως και την ικανότητά του να διμερίζεται. Μελέτες EMSA δείχνουν ότι μεταλλαγμένος υποδοχέας T3Ra με αλλαγμένα τα ανωτέρω βασικά αμινοξέα από 23KRKRK27 σε 23TITIT27 δεσμεύεται σε TRE κυρίως σαν ομοδιμερές, ενώ ο φυσιολογικός υποδοχέας T3Ra δεσμεύεται κυρίως σαν μονομερές. Αυτό συμβαίνει για δύο λόγους. Αφ ενός ο μεταλλαγμένος υποδοχέας δεσμεύεται με μικρότερη συγγένεια στο TRE σαν μονομερές, αφ ετέρου δε αυξάνεται η ικανότητά του να διμερίζεται όπως αυτό φαίνεται από την αυξημένη πρόσδεση του συμπλόκου T3Ra-RxR στο DNA. Αυτά οι επιδράσεις της αλληλουχίας 23KRKRK27 στην ικανότητα πρόσδεσης στο DNA, στην ικανότητα σχηματισμού διμερών, στη μεταγραφική ικανότητα, όπως και η αλληλεπίδραση T3Ra και TFIIB, υποστηρίζουν την άποψη ότι αυτή η αλληλουχία βασικών αμινοξέων μπορεί να επηρεάζει την συνολική δομή και λειτουργία του υποδοχέα T3Ra και έτσι μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην ικανότητα των διαφόρων ισομορφών του υποδοχέα της θυροξίνης να ενεργοποιεί γονίδια στόχους με τρόπο ειδικό και εξαρτώμενο από το συγκεκριμένο στόχο.