



Εργαστήριο Εργαστηριακής Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Κρήτης.

Η βιολογική δράση των στεροειδών ορμονών πραγματοποιείται κυρίως διαμέσου ειδικών ενδοκυττάρων υποδοχέων που ανήκουν στην υπερκοινογένεια των πυρηνικών υποδοχέων, με το σύμπλεγμα στεροειδές-υποδοχέας να λειτουργεί ως παράγοντας μεταγραφής. Παρόλα αυτά, τα τελευταία χρόνια, ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός μελετών υποδοκνύει έναν εναλλακτικό-μη γενωμικό- τρόπο δράσης που εξηγεί τις ταχείες δράσεις των στεροειδών οι οποίες δεν συμβαδίζουν με τον χρονοβόρο κλασικό τρόπο, καθώς και τη δράση τους σε κύτταρα τα οποία δεν φέρουν λειτουργικούς κλασικούς υποδοχείς. Μεμβρανικές θέσεις σύνδεσης των στεροειδών έχουν ανιχνευθεί σε διάφορους τύπους κυττάρων (φυσιολογικά και καρκινικά), μέσω των οποίων τα στεροειδή επάγουν, μέσα σε λίγα λεπτά, συγκεκριμένα μονοπάτια ενδοκυττάρου σήματος και οδηγούν στη τροποποίηση του κυτταροσκελετού επηρεάζοντας διάφορες κυτταρικές διεργασίες όπως η κυτταρική αύξηση/απόπτωση. Σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την απόπτωση, αυξάνοντας την έκφραση διαφόρων αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών είναι και η ερυθροποιητίνη (EPO). Η EPO ταυτοποιήθηκε αρχικά ως ο κύριος παράγοντας που προάγει τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των ερυθροκυττάρων αλλά όπως αποδείχτηκε αργότερα έχει δράση και σε άλλους κυτταρικούς τύπους στους οποίους και ανιχνεύθηκαν οι ειδικοί υποδοχείς (μέλη της οικογένειας των πρωτεϊνών τυροσίνης κινάσης) μέσω των οποίων διαμεσολαβείται η δράση της. Κύτταρα στόχους τόσο των στεροειδών ορμονών όσο και της ερυθροποιητίνης αποτελούν και τα κύτταρα του δέρματος. Στη παρούσα μελέτη, ως πειραματικό μοντέλο για τη μελέτη της δράσης τους χρησιμοποιήθηκε η κυτταρική σειρά κερατινοκυττάρων HaCaT. Παρουσιάζονται δεδομένα που υποδεικνύουν την παρουσία μεμβρανικών θέσεων σύνδεσης των στεροειδών στα κύτταρα HaCaT, η ενεργοποίηση των οποίων επηρεάζει την επιβίωσή τους. Επιπλέον, σημαντική προστατευτική δράση παρατηρήθηκε μετά από επίδραση με ερυθροποιητίνη, καθώς και αλληλεπίδραση μεταξύ στεροειδών και ερυθροποιητίνης. Τα παραπάνω αποτελέσματα είναι ιδιαίτερης σημασίας καθώς και οι δύο παράγοντες θα μπορούσαν να παίξουν σημαντικό ρόλο ως εναλλακτική θεραπεία στην επούλωση τραυμάτων.

### 3. ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΠΕΠΤΙΔΙΩΝ ΤΟΥ STRESS ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ

**Μαργιωρή, Μ. Βενυχάκη, Χρ. Τσατσάνης**

Εργαστήριο Κλινικής Χημείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Κρήτης.

Την τελευταία δεκαετία έχει δημοσιευθεί ένας σημαντικός αριθμός εργασιών που τεκμηριώνουν την ύπαρξη στο δέρμα ενός άξονα προσαρμογής και διατήρησης της ομοιοστασίας στο στρες (Arck et al, 2006; Slominski et al, 2007). Πράγματι, ο υποθαλαμικός εκλυτικός παράγοντας της κορτικοτροπίνης (Corticotropin-releasing factor / hormone, CRF) και τα συγγενή του νευροπεπτίδια, οι ουροκορτίνες, συντίθενται και στο δέρμα. Το CRF αποτελεί τον κυριότερο ρυθμιστή των δύο πλέον βασικών αξόνων του στρες, του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – επινεφρίδια και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Το CRF παράγεται στον παρακοιλιακό υποθαλαμικό πυρήνα και

μέσω της μέσης εξοχής, στη βάση του υποθαλάμου, εισέρχεται στο πυλαίο σύστημα που συνδέει το υποθάλαμο με τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Στην υπόφυση, το CRF διεγείρει την παραγωγή ACTH (κορτικοτροπίνης) από την πρόδρομο ένωση προ-οπιο-μελανο-κορτίνη (POMC) στα κορτικοτρόφα κύτταρα του πρόσθιου λοβού και την έκκρισή της στην συστηματική κυκλοφορία όπου διεγείρει την παραγωγή κορτιζόλης από τα επινεφρίδια. Το CRF ρυθμίζει επίσης το συμπαθητικό νευρικό σύστημα μέσω του υπομέλανα τόπου.

Στο ανθρώπινο δέρμα, η έκφραση του γονιδίου του CRF διεγείρεται από την έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία και καταστέλλεται από την τοπική εφαρμογή γλυκοκορτικοειδών (Zbytek et al., 2006). Στο δέρμα των τρωκτικών, η έκφραση του γονιδίου του CRF συμβαδίζει με την περιοδικότητα της τριχοφυΐας (Roloff et al., 1998). Ο τοπικός άξονας του στρες στο δέρμα προσαρμόζει το δέρμα σε στρεσογόνες καταστάσεις όπως έκθεση σε υπεριώδεις ακτινοβολίες, φλεγμονή και αυτό-άνοσα νοσήματα. Πράγματι, στο δέρμα εκφράζονται και οι υποδοχείς του CRF και των ουροκορτινών και συγκεκριμένα του υποδοχέα του CRF τύπου 1 (CRF 1) και τύπου 2 (CRF2) (Pisarchik and Slominski, 2004). Στο ανθρώπινο δέρμα, ο υποδοχέας CRF1 εκφράζεται κυρίως στην επιδερμίδα με την CRF1α ισομορφή του. Υπεριώδης ακτινοβολία και τοπική χρήση φαρμάκων που αυξάνουν το cAMP αυξάνουν και την έκφραση αυτού του υποδοχέα. Ενεργοποίηση του υποδοχέα αυτού ρυθμίζει τοπικά τον πολλαπλασιασμό πολλών κυττάρων του δέρματος, την διαφοροποίησή ή απόπτωσή τους και διάφορα τοπικά ανοσολογικά φαινόμενα.

Το δέρμα επίσης συνθέτει και όλα τα παράγωγα της POMC όπως συμπεριλαμβανομένης της ACTH, της α-MSH και της β-ενδορφίνης (Slominski et al, 2004). Στο δέρμα εκφράζονται επίσης οι υποδοχείς της α-MSH MCR1 και MCR, ο υποδοχέας της ACTH MC2 ως και οι υποδοχείς που αναγνωρίζονται από την β-ενδορφίνη. Τέλος στο δέρμα εκφράζεται και ο πεπτιδικός ανταγωνιστής του υποδοχέας της α-MSH MCR1, η πρωτεΐνη Agouti. Το σύστημα POMC στο δέρμα φαίνεται ότι έχει πολλαπλούς ρόλους και πέρα από την προσαρμογή του στο περιβαλλοντικό στρες.

### 4. ΝΕΥΡΟΠΕΠΤΙΔΙΑ ΤΟΥ STRESS ΣΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΤΡΑΥΜΑΤΩΝ

**Χρ. Τσατσάνης, Μ. Βενυχάκη, Αν. Μαργιωρή**

Εργαστήριο Κλινικής Χημείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Κρήτης.

Ο εκλυτικός παράγοντας της κορτικοτροπίνης (CRF ή CRH) είναι ο βασικός πεπτιδικός διαμεσολαβητής της απόκρισης στο stress. Στην ίδια οικογένεια περιλαμβάνονται και οι Ουροκορτίνες (UCNs), πεπτίδια ομόλογα με τον CRF. Οι παράγοντες αυτοί ανιχνεύονται και σε περιφερικούς ιστούς συμπεριλαμβανομένου και του δέρματος. Τα νευροπεπτίδια της οικογένειας του CRF έχουν άμεση επίδραση στην διαδικασία της φλεγμονής μέσω επαγωγής προσταγλανδινών και προ-φλεγμονοδών κυτταροκινών. Ταυτόχρονα δρουν και στα επιθηλιακά, ενδοθηλιακά και κερατινοκύτταρα έχοντας άμεση επίπτωση στην διαδικασία της επούλωσης. Μέσω των νευροπεπτιδίων αυτών το stress μπορεί να επηρεάσει άμεσα την φλεγμονή και την διαδικασία της επούλωσης των τραυμάτων.