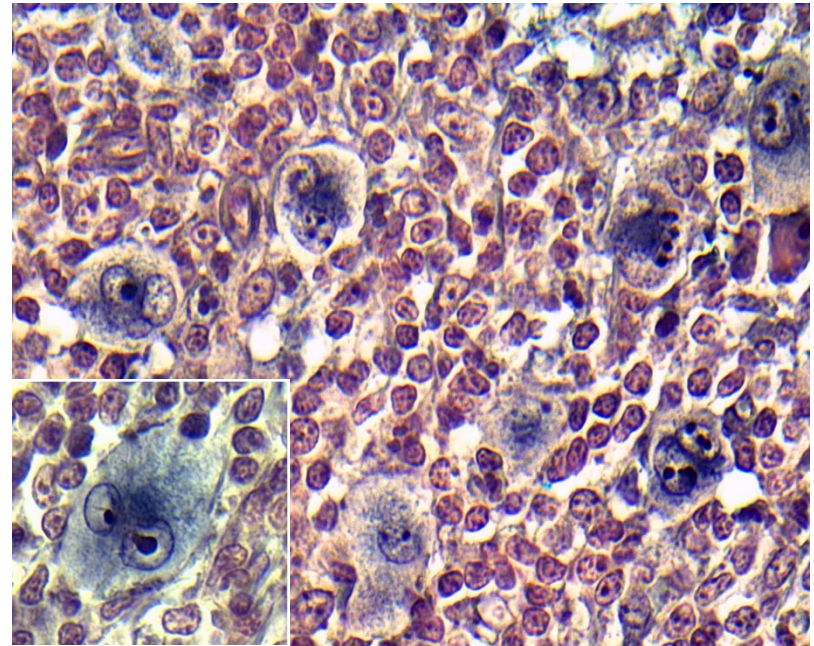
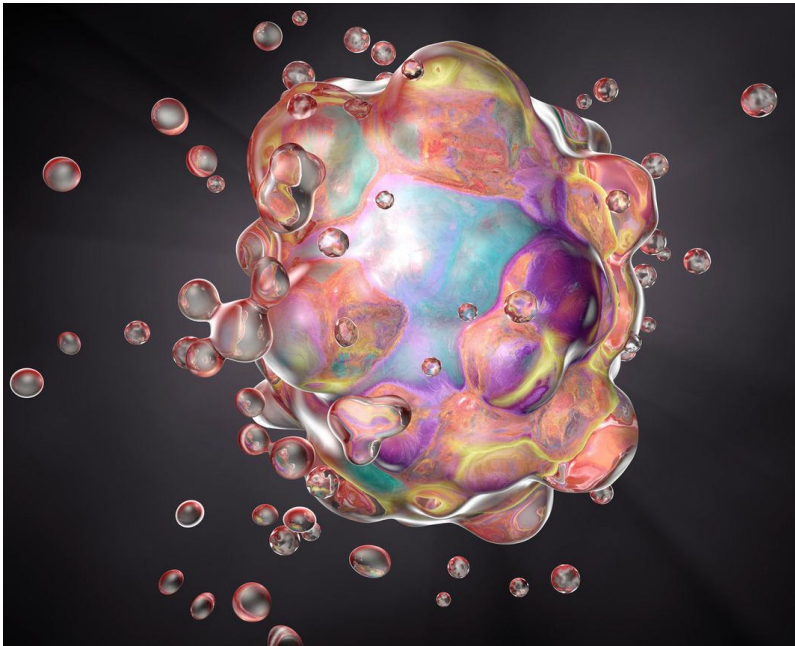




Ομάδα Μοριακής Καρκινογένεσης  
Εργαστήριο Ιστολογίας και Εμβρυολογίας  
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών  
Διευθυντής: Καθ. Βασίλης Γοργούλης

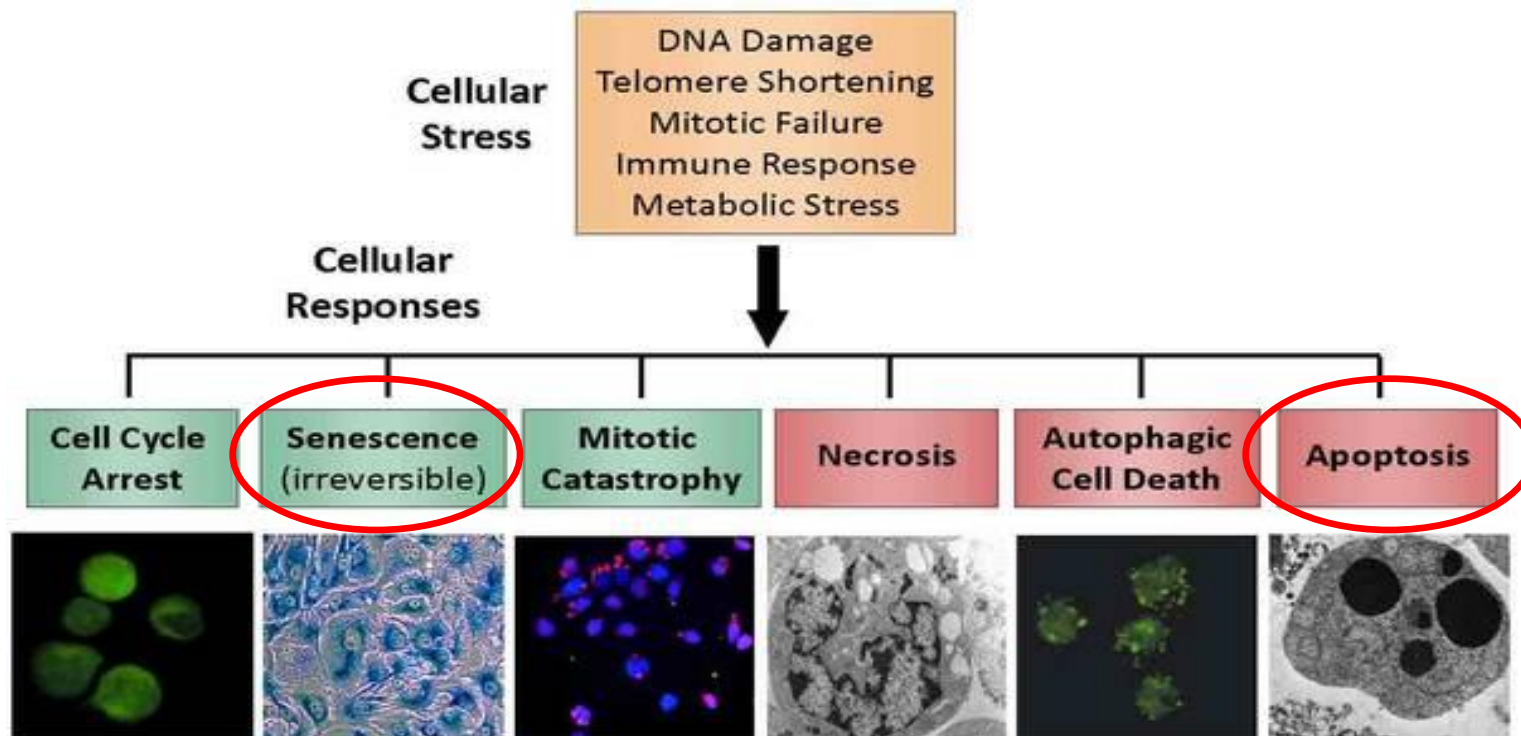
## Απόπτωση - Κυτταρική Γήρανση και Καρκίνος



Ευαγγέλου Κων/νος  
Αν.Καθηγητής

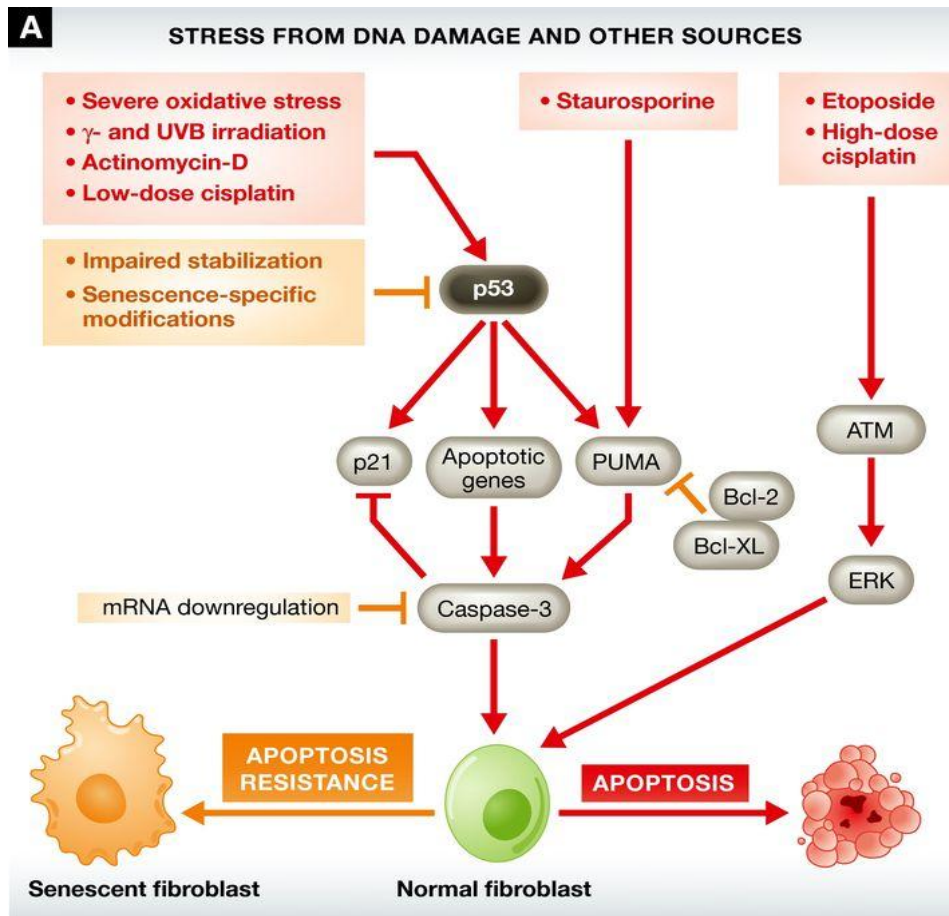
# Εισαγωγή

- Η **ομοιοστασία** των οργανισμών εξασφαλίζεται από τη δράση κυτταρικών μηχανισμών έναντι ενδογενών και εξωγενών ερεθισμάτων
- Η πορεία του κυττάρου εξαρτάται από:
  - Το είδος, την ένταση και τη διάρκεια του ερεθίσματος
  - Την κατάσταση / φάση του κυττάρου
  - Το ευρύτερο περιβάλλον



# Απόπτωση - Κυτταρική Γήρανση

## Αμοιβαίως αποκλειόμενοι κυτταρικοί μηχανισμοί



- Αυτόνομοι κυτταρικοί μηχανισμοί άμυνας
- Γενετικά καθορισμένες λειτουργίες (όχι τυχαίες- μοριακά μονοπάτια)
- Κοινά σηματοδοτικά μονοπάτια (πχ p53)
- Ανάπτυξη του οργανισμού και ενήλικη ζωή
- Φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις

**Νέες θεραπείες εξάλειψης γηρασμένων κυττάρων μέσω ενεργοποίησης απόπτωσης = σενόπτωση (senoptosis)**

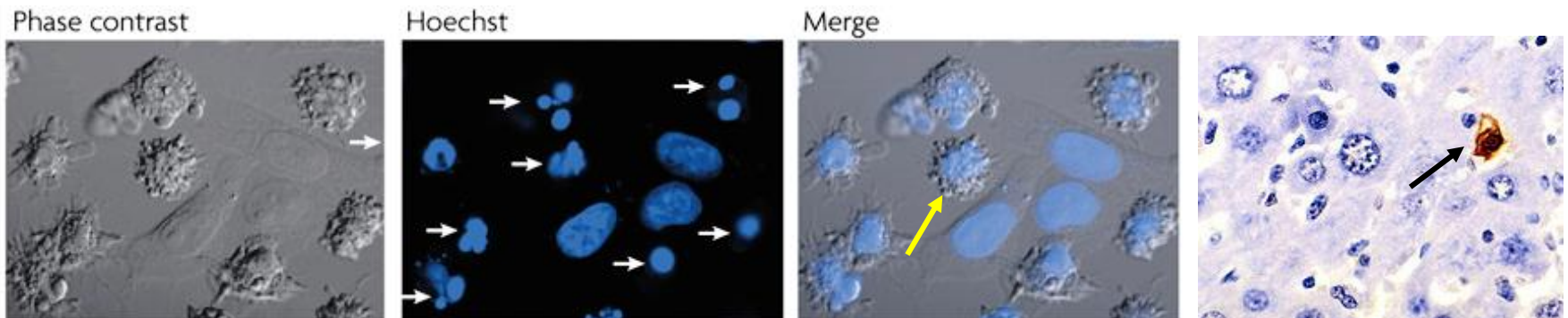
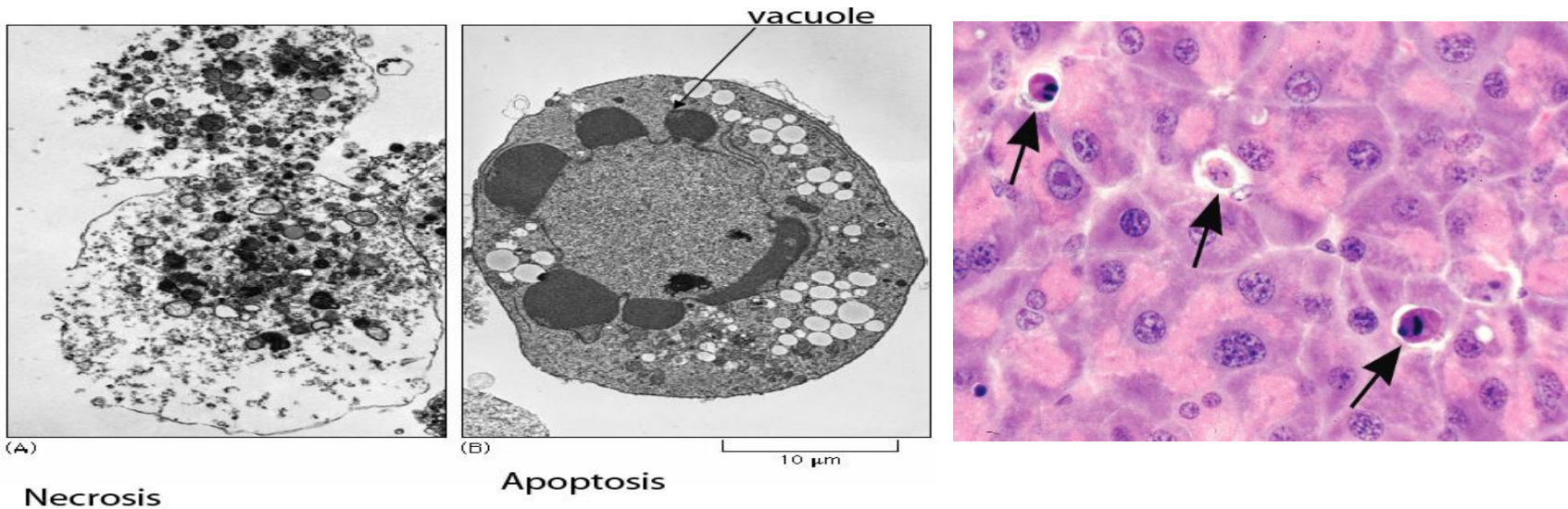
# Απόπτωση

*Br. J. Cancer* (1972) **26**, 239

## APOPTOSIS: A BASIC BIOLOGICAL PHENOMENON WITH WIDE-RANGING IMPLICATIONS IN TISSUE KINETICS

J. F. R. KERR\*, A. H. WYLLIE AND A. R. CURRIE†

*From the Department of Pathology, University of Aberdeen*



# Τύποι Κυτταρικού Θανάτου

- Απόπτωση  
(*Τύπος I προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου*)
- Ανοίκιση (Anoikis)  
(*απόπτωση λόγω απώλειας της κυτταρικής πρόσφυσης*)
- Αυτοφαγία
- Μιτωτική καταστροφή
- Παράπτωση
- Κυτταρική γήρανση
- Νέκρωση  
(*τυχαία και χασοτική κυτταρική καταστροφή*)

# Απόπτωση ή Προγραμματισμένος Κυτταρικός Θάνατος ή Ενεργός Κυτταρικός Θάνατος

**Γενετικά ελεγχόμενος μηχανισμός κυτταρικού θανάτου  
απαραίτητος για:**

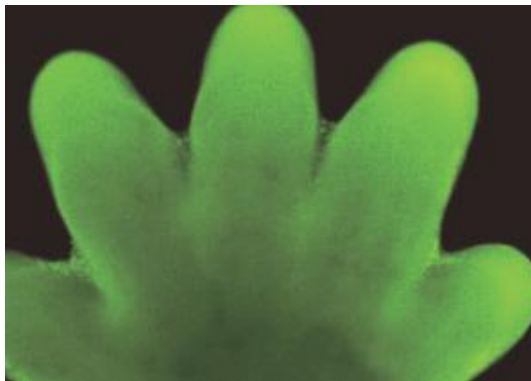
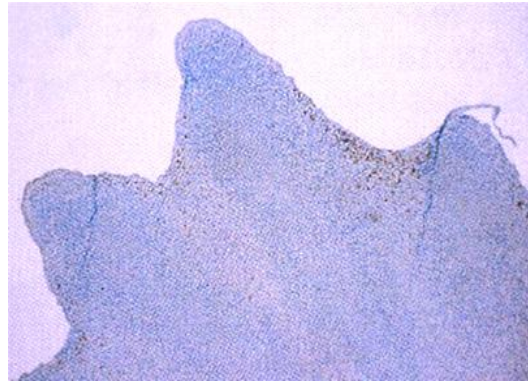
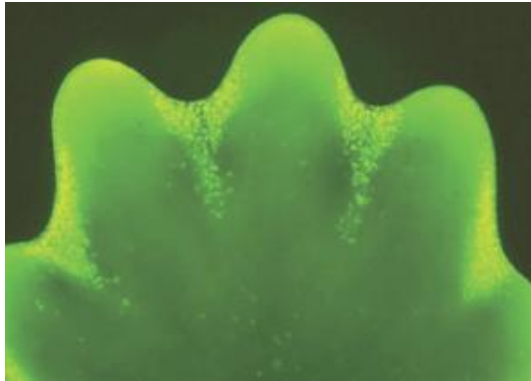
- την απομάκρυνση των πλεοναζόντων κυττάρων κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη
- την ωρίμανση των κυτταρικών πληθυσμών
  - του αιμοποιητικού συστήματος
  - του ανοσοποιητικού συστήματος
- τη διατήρηση της ομοιόστασης στον ώριμο οργανισμό
- αντι-καρκινική δράση/φραγμός

# Γενικά παραδείγματα απόσυρσης κυτταρικών πληθυσμών με απόπτωση κατά την οργανογένεση

- Η εξαφάνιση μεσοδακτύλιων πτυχών

Κατά τον σχηματισμό των δακτύλων, τα κύτταρα των μεσοδακτύλιων πτυχών του εμβρύου καταστρέφονται με απόπτωση στις περιοχές:

- πρόσθια και οπίσθια αποπτωτική ζώνη
- εσωτερική
- μεσοδακτυλικές αποπτωτικές ζώνες

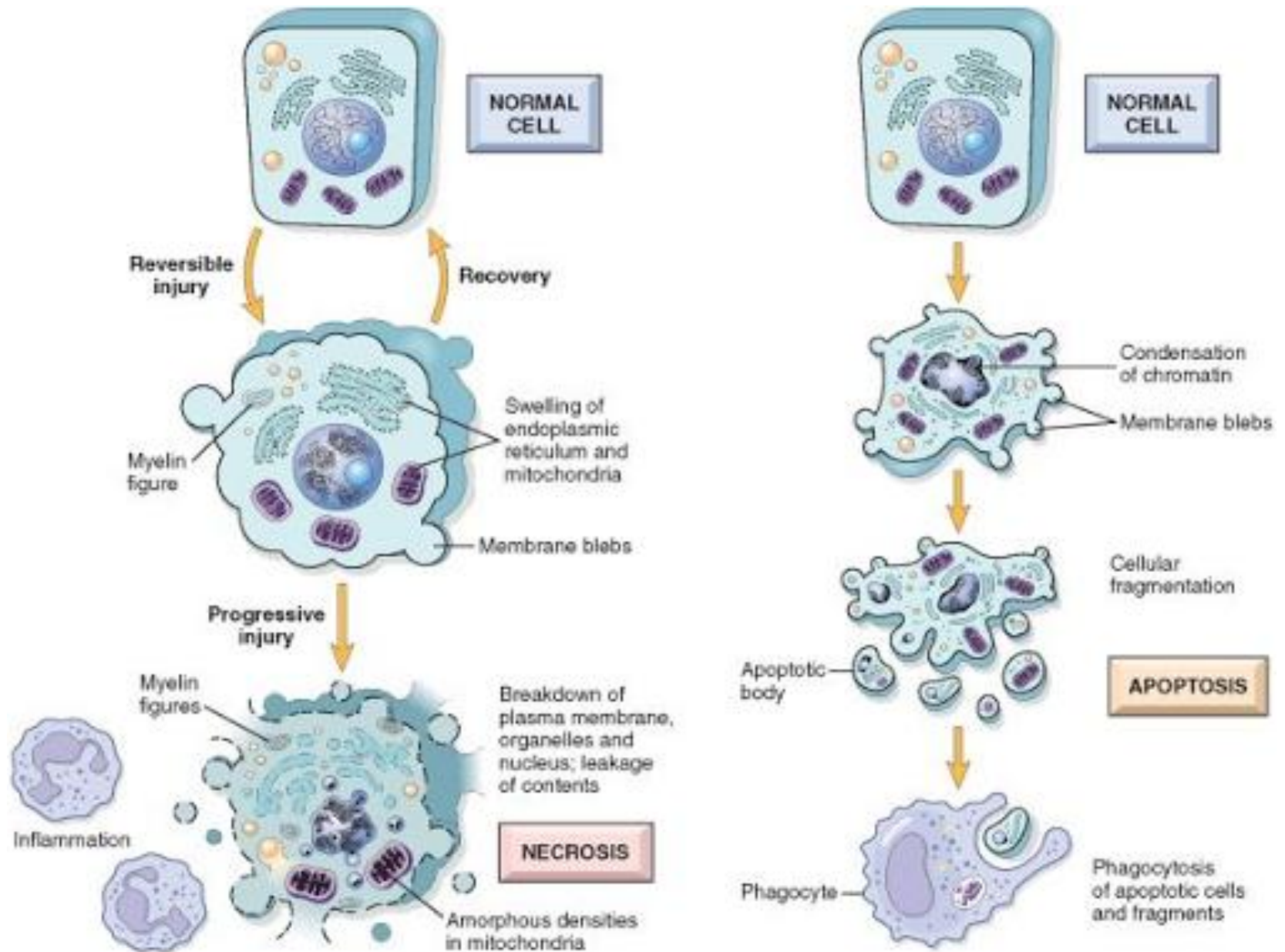


***Η εξάλειψη της ουράς στο ανθρώπινο έμβρυο γίνεται με απόπτωση***





# Διαφορές νέκρωσης- απόπτωσης



# Απόπτωση

## Μορφολογικά χαρακτηριστικά

### Πρώιμη φάση

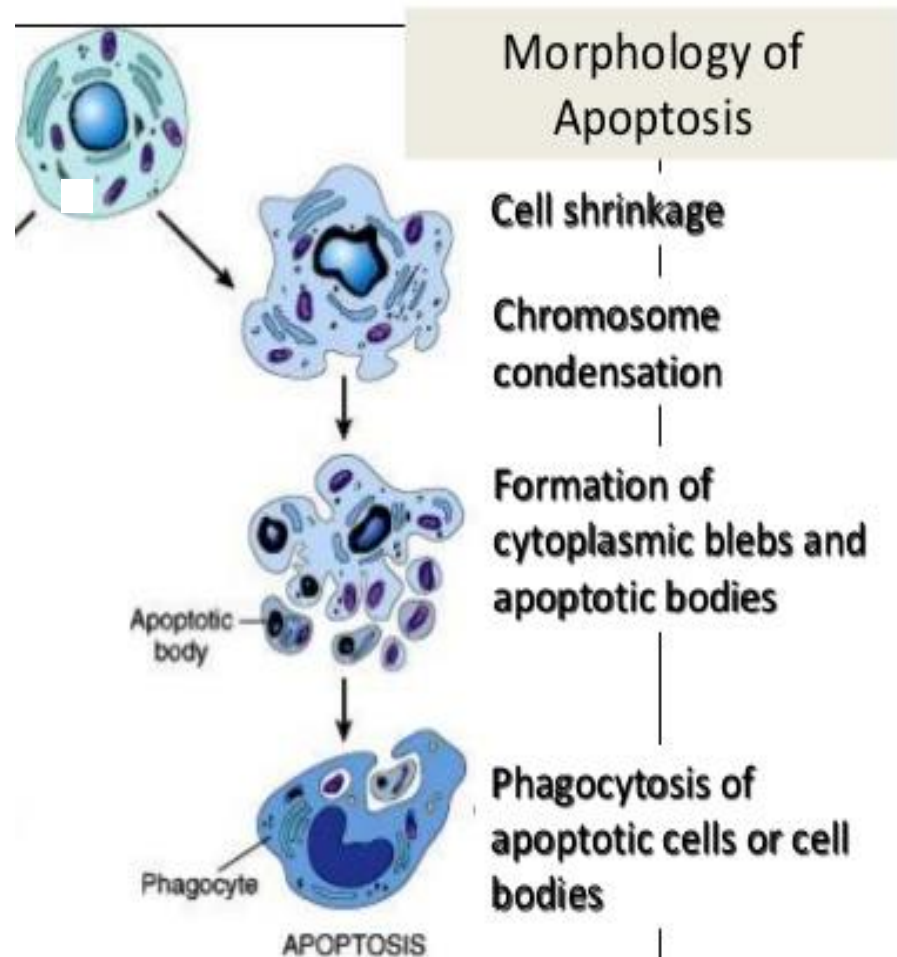
- Πύκνωση χρωματίνης
- Πυρηνική αποδόμηση
- Συρρίκνωση πυρήνα

### Μέση φάση

- Αλλαγές στην κυτταρική μεμβράνη (membrane blebbing)
- Κυτταρική συρρίκνωση
- Καταστροφή κυτταροπλάσματος και πυρήνα (καρυόρρηξη)
- δημιουργία από/τικών σωματίων

### Ώσιμη φάση

- Φαγοκυττάρωση



# Απόπτωση

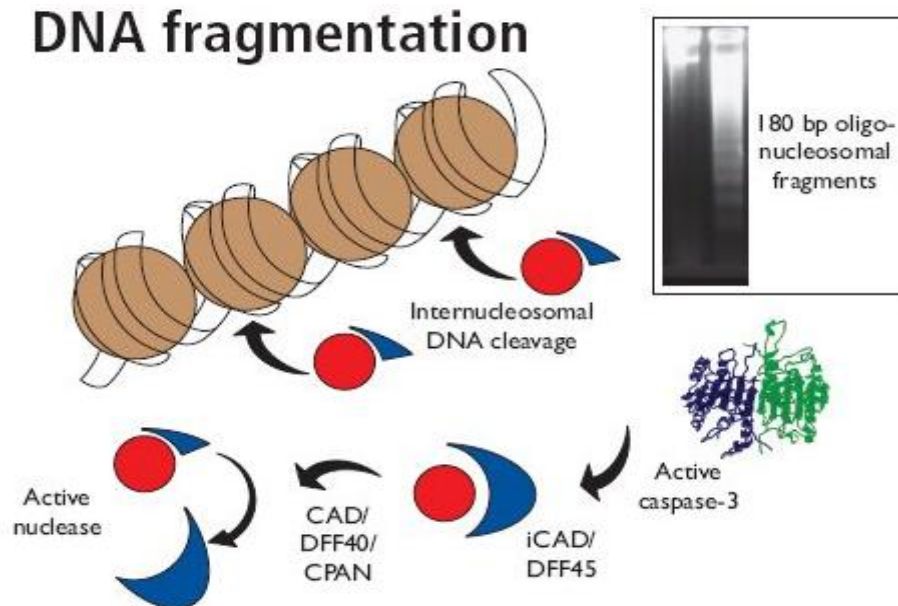
## Βιοχημικά χαρακτηριστικά

### Πρώιμη φάση

- **Ενεργοποίηση κασπασών 3, 7 και 9**
- Αποκοπή CK-18, β-ακτίνης και PARP

### Μέση φάση

- Αποκάλυψη του αντιγόνου 7A6 στην μιτοχονδριακή μεμβράνη
- **Μετάθεση της φωσφατιδυλοσερίνης στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης**
- **Κατάτμηση του DNA** μεταξύ των νουκλεοσωμάτων (180 -200 bp DNA ladder)



# Απόπτωση

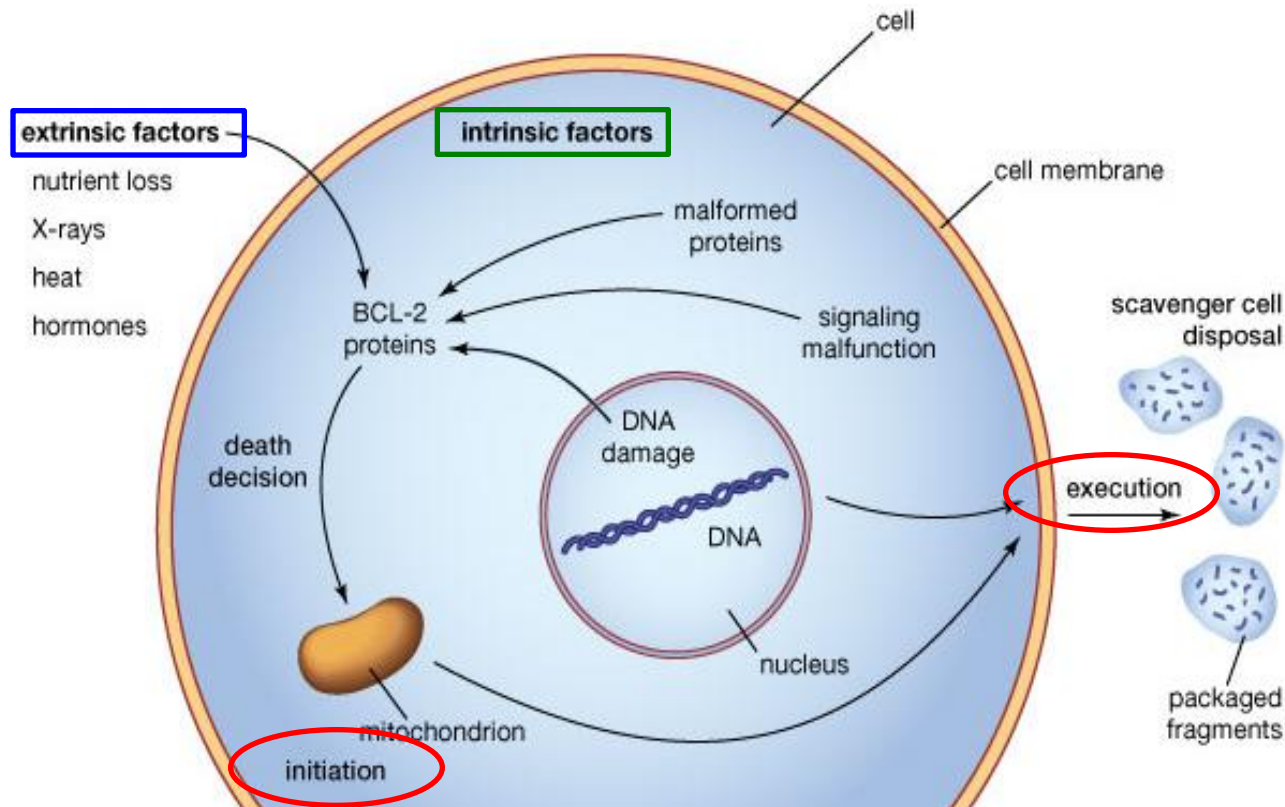
## Λειτουργικές φάσεις – Παράγοντες ενεργοποίησης

### • Φάση έναρξης - ενεργοποίησης

- απόκριση σε ερεθίσματα θανάτου
- ενεργοποίηση υποδοχέων / διμερισμός πρωτεϊνών της οικογένειας Bcl-2
- **απελευθέρωση κυτοχρώματος c**
- **ενεργοποίηση κασπασών έναρξης**

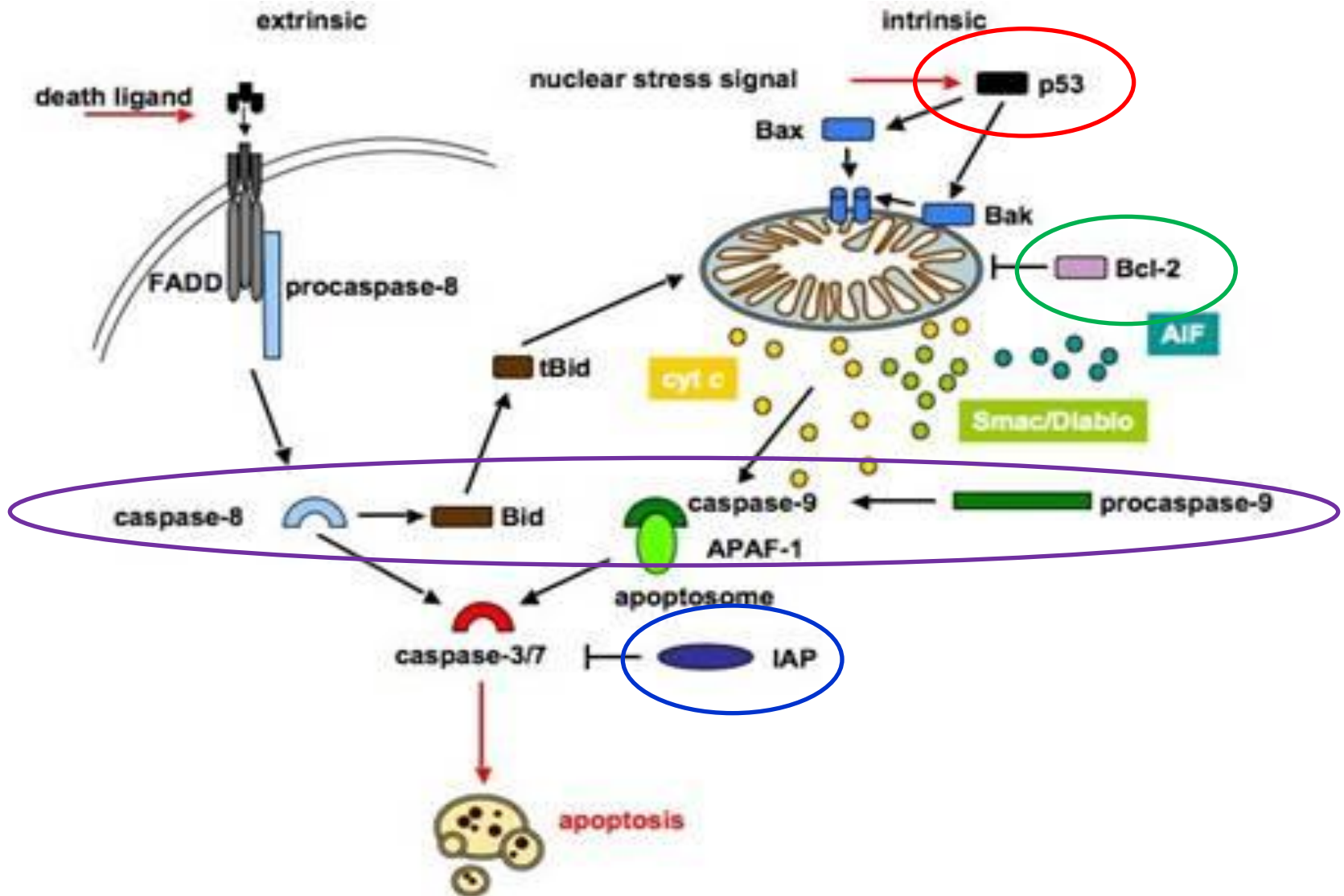
### • Φάση εκτέλεσης

- **ενεργοποίηση κασπασών εκτέλεσης**
- ενεργοποίηση CAD (caspase dependent DNase) ή endoG
- **κατάτμηση DNA (DNA fragmentation)**



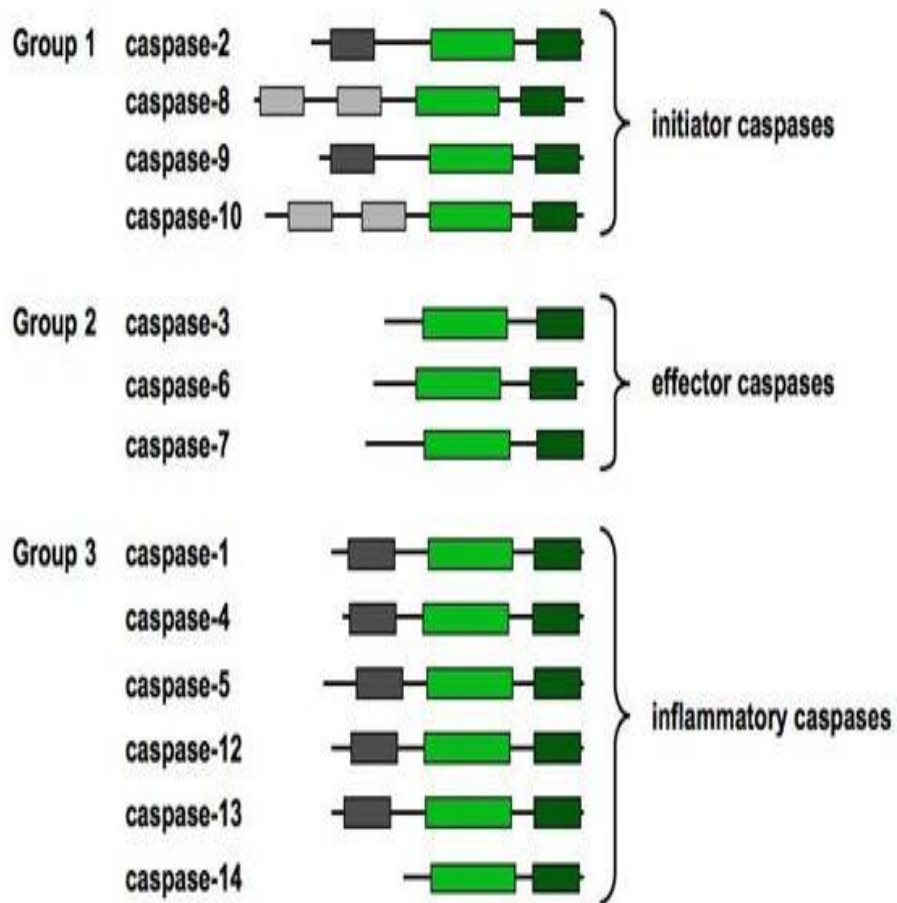
# Απόπτωση

## Ρυθμιστικές πρωτεΐνες

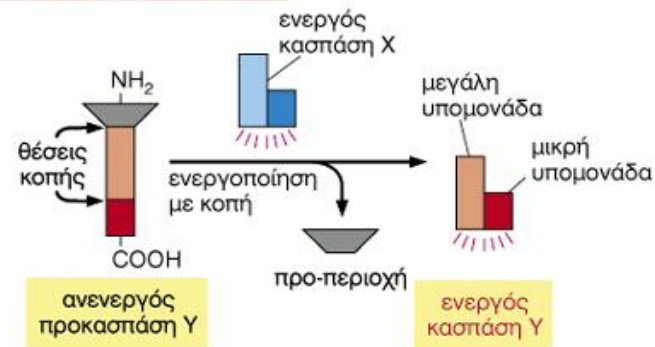


# Κασπάσες

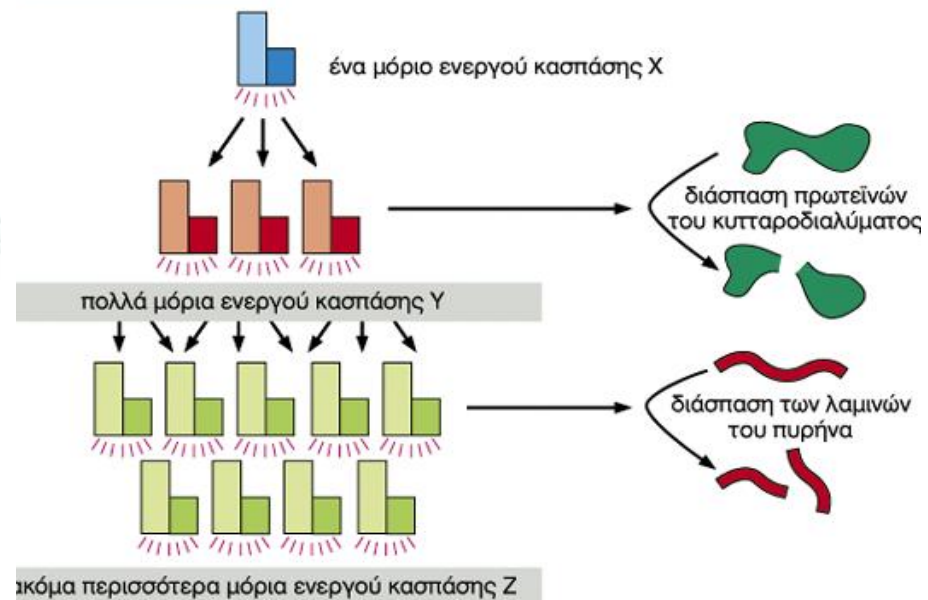
## (Caspases-cysteine aspartyl-specific proteases)



### ενεργοποίηση προκασπαίων

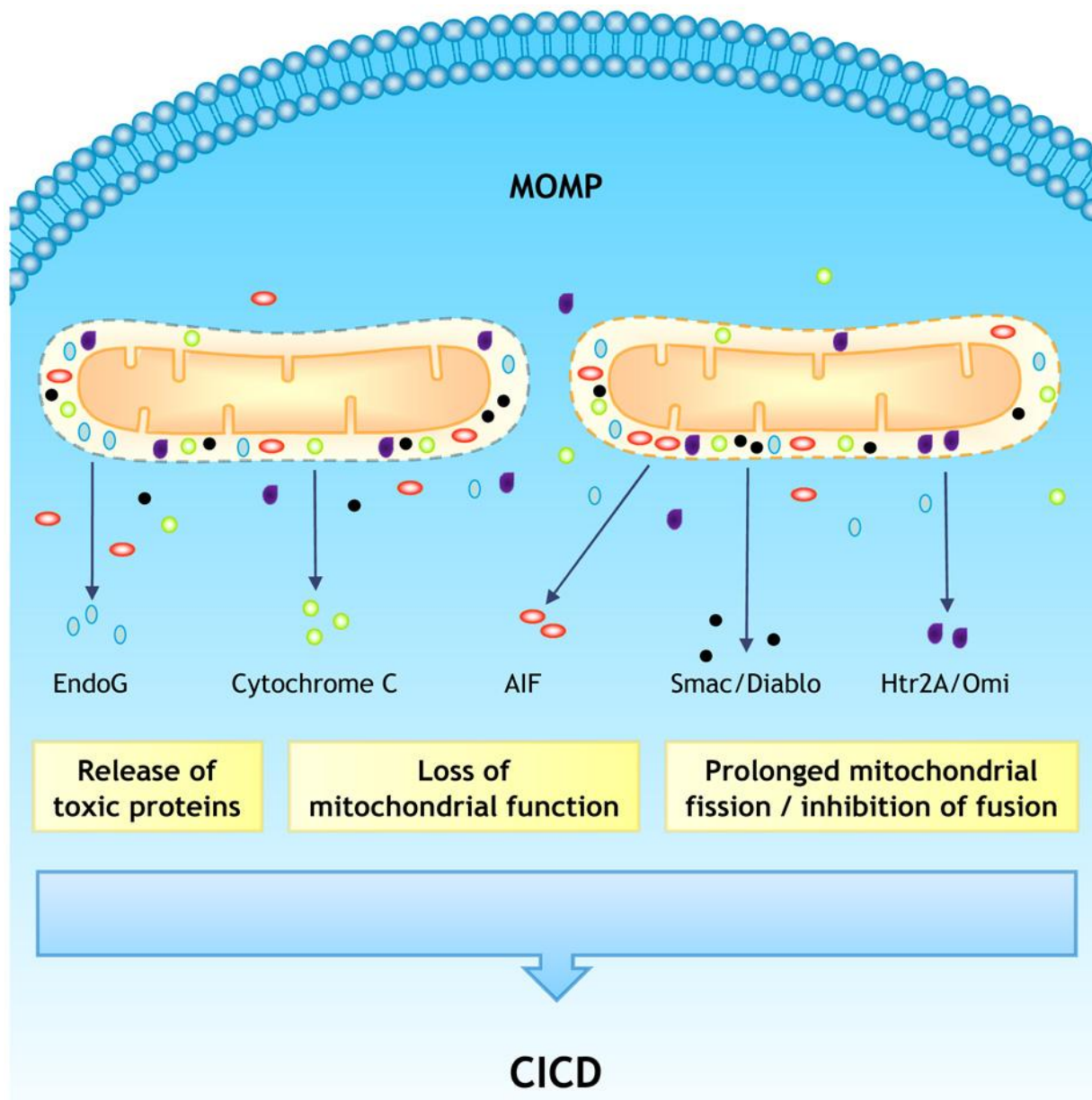


### ακολουθία κασπαίων



# Ανεξάρτητος από κασπάσες κυτταρικός θάνατος (CICD)

## Δομική και λειτουργική διαταραχή των μιτοχονδρίων



# Οικογένεια Bcl-2 πρωτεϊνών

## Anti-apoptotic BCL-2 proteins

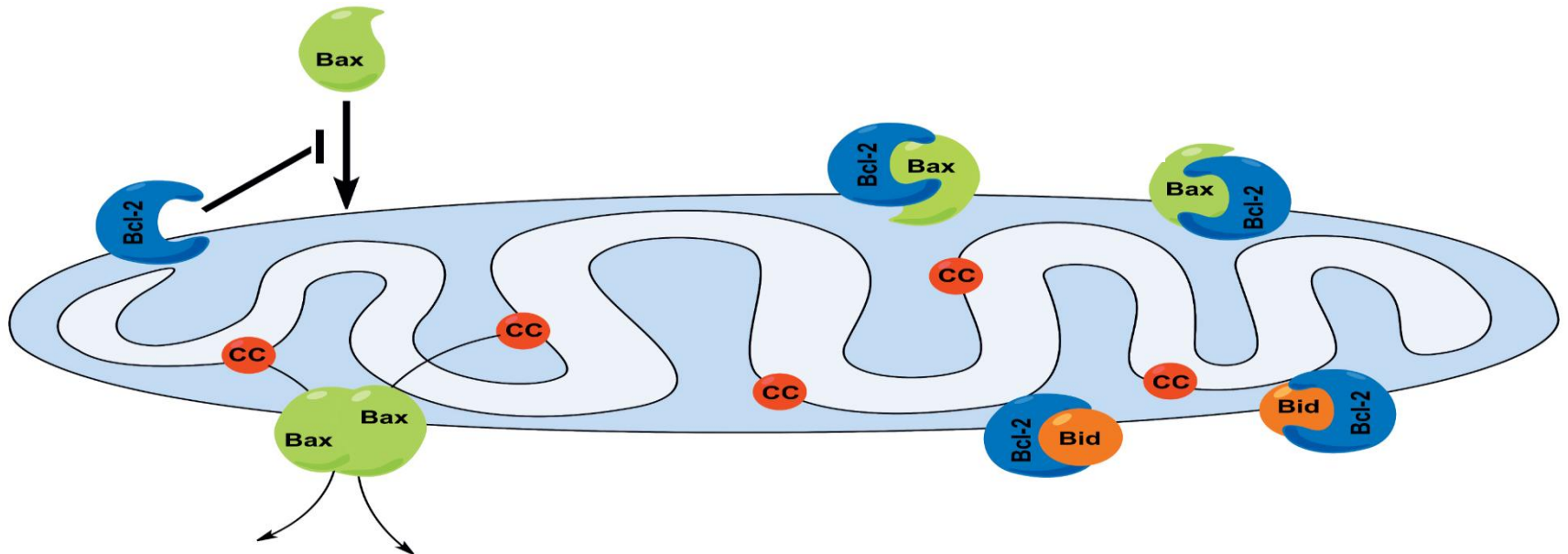


## Pro-apoptotic BCL-2 proteins

'Effectors'



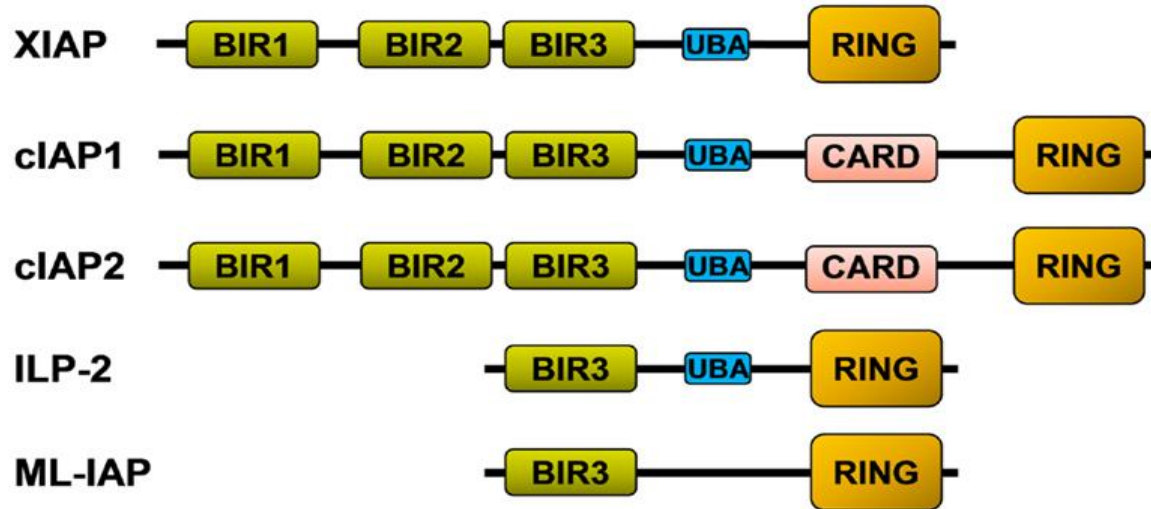
'BH3-only'





# Οικογένεια IAP πρωτεϊνών

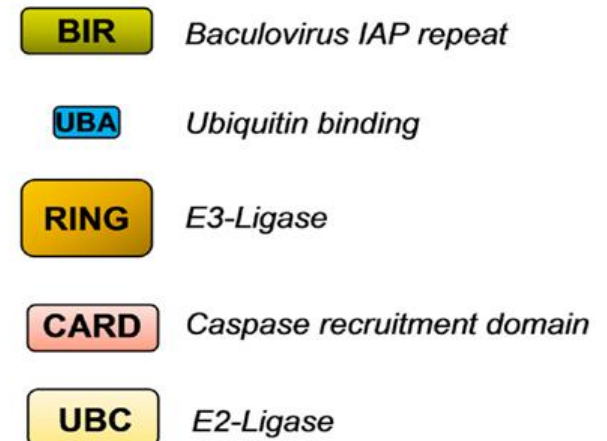
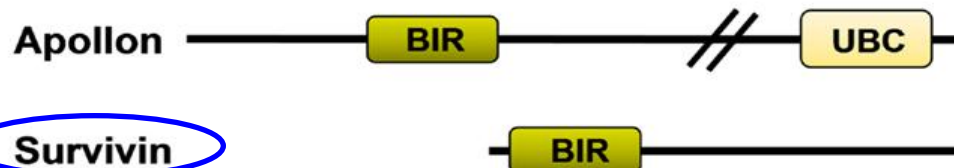
## Class 1:



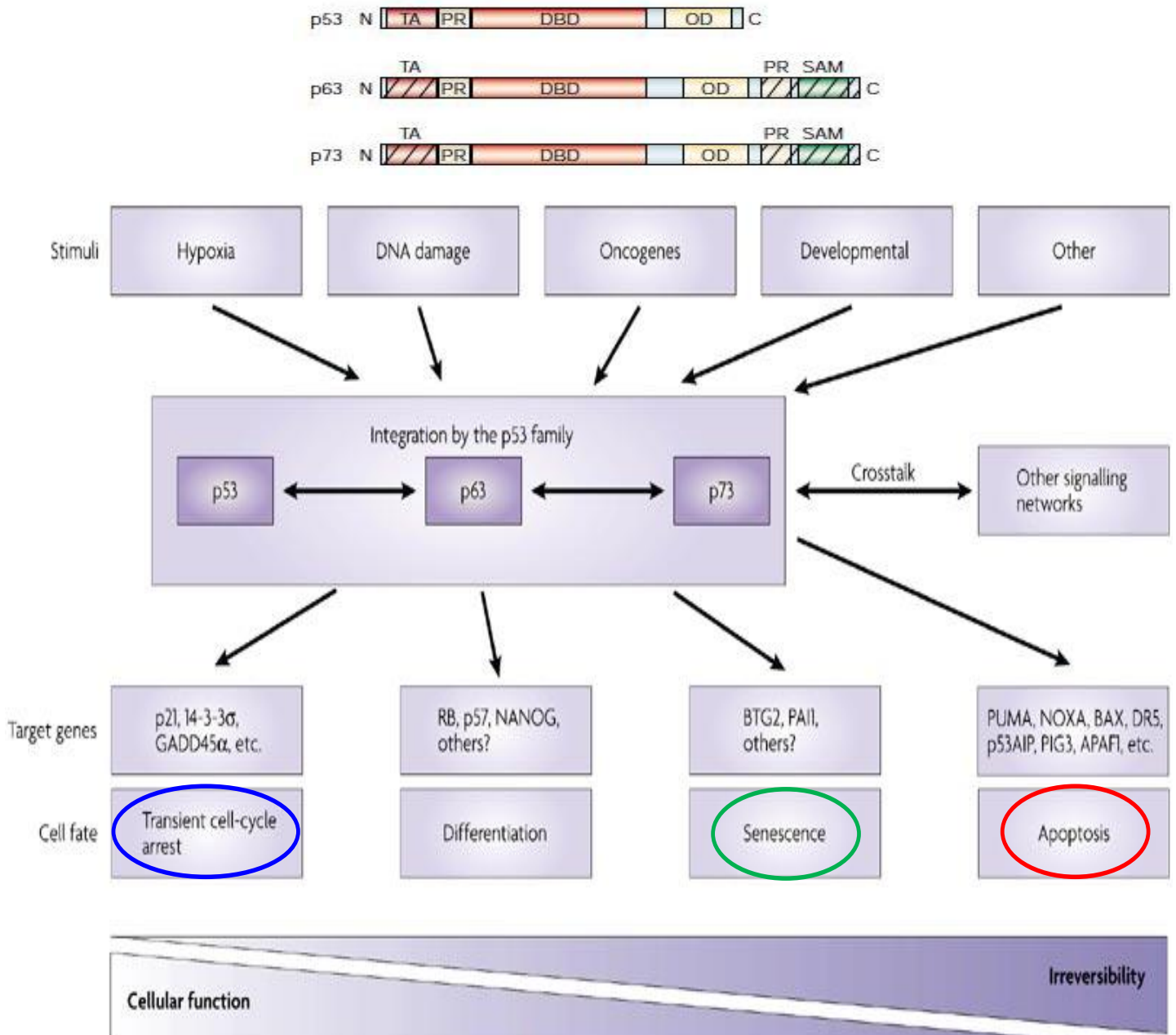
## Class 2:



## Class 3:



# Οικογένεια p53 πρωτεΐνης



# Οικογένεια p53 πρωτεΐνης - απόπτωση

Class of genes	Name of gene	Function of gene product
p53 antagonist	<i>MDM2/HDM2</i>	induces p53 ubiquitylation
Growth arrest genes	<i>p21<sup>Cip1</sup></i>	inhibitor of CDKs, DNA polymerase
	<i>Siah-1</i>	aids $\beta$ -catenin degradation
	<i>14-3-3<math>\sigma</math></i>	sequesters cyclin B-CDC2 in cytoplasm
	<i>Reprimo</i>	G <sub>2</sub> arrest
DNA repair genes	<i>p53R2</i>	ribonucleotide reductase—biosynthesis of DNA precursors
	<i>XPE/DDB2</i>	global NER
	<i>XPC</i>	global NER
	<i>XPG</i>	global NER, TCR
	<i>GADD45</i>	global NER ?
	<i>DNA pol <math>\kappa</math></i>	error-prone DNA polymerase
Regulators of apoptosis	<p>                     ▲ <i>BAX</i>  <i>PUMA</i>  <i>NOXA</i>  <i>p53AIP1</i>  <i>Killer/DR5</i>  <i>PIDD</i>  <i>PERP</i>  <i>APAF1</i>                      ▼ <i>NF-<math>\kappa</math>B</i>  <i>Fas/APO1</i>  <i>PIG3</i>  <i>PTEN</i>                      ▼ <i>Bcl-2</i>  <i>IGF-1R</i>  <i>IGFBP-3</i> </p>	<p>                     mitochondrial pore protein                      BH3-only mitochondrial pore protein                      BH3-only mitochondrial pore protein                      dissipates mitochondrial membrane potential                      cell surface death receptor                      death domain protein                      pro-apoptotic transmembrane protein                      activator of caspase-9                      transcription factor, mediator of TNF signaling                      death receptor                      mitochondrial oxidation/reduction control                      reduces levels of the anti-apoptotic PIP<sub>3</sub>                      (repression of) its expression                      (repression of) its expression                      IGF-1-sequestering protein                 </p>
Anti-angiogenic proteins	<i>TSP-1</i> (thrombospondin)	antagonist of angiogenesis

↓ survivin

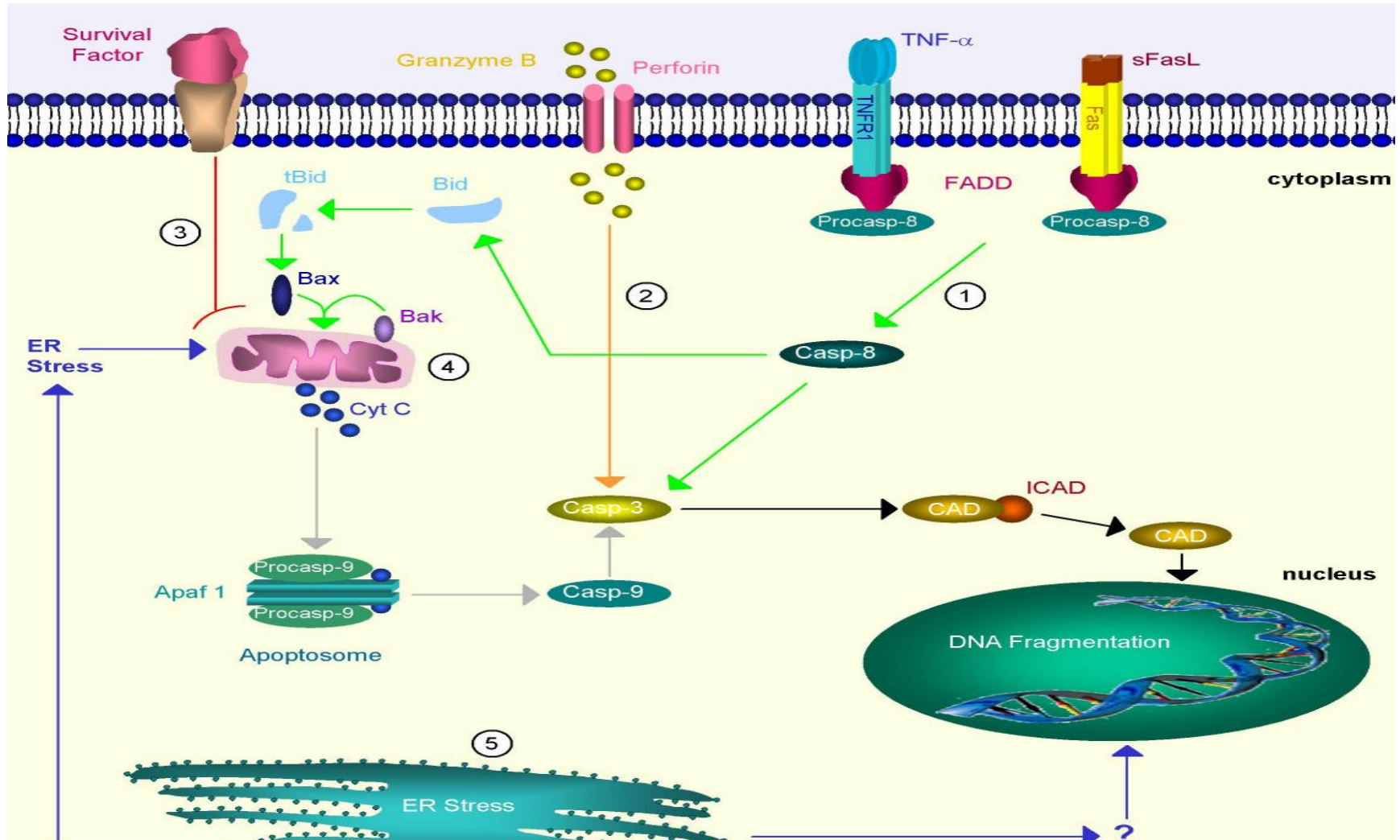
# Βιοχημικά μονοπάτια απόπτωσης

## • Εξωγενές

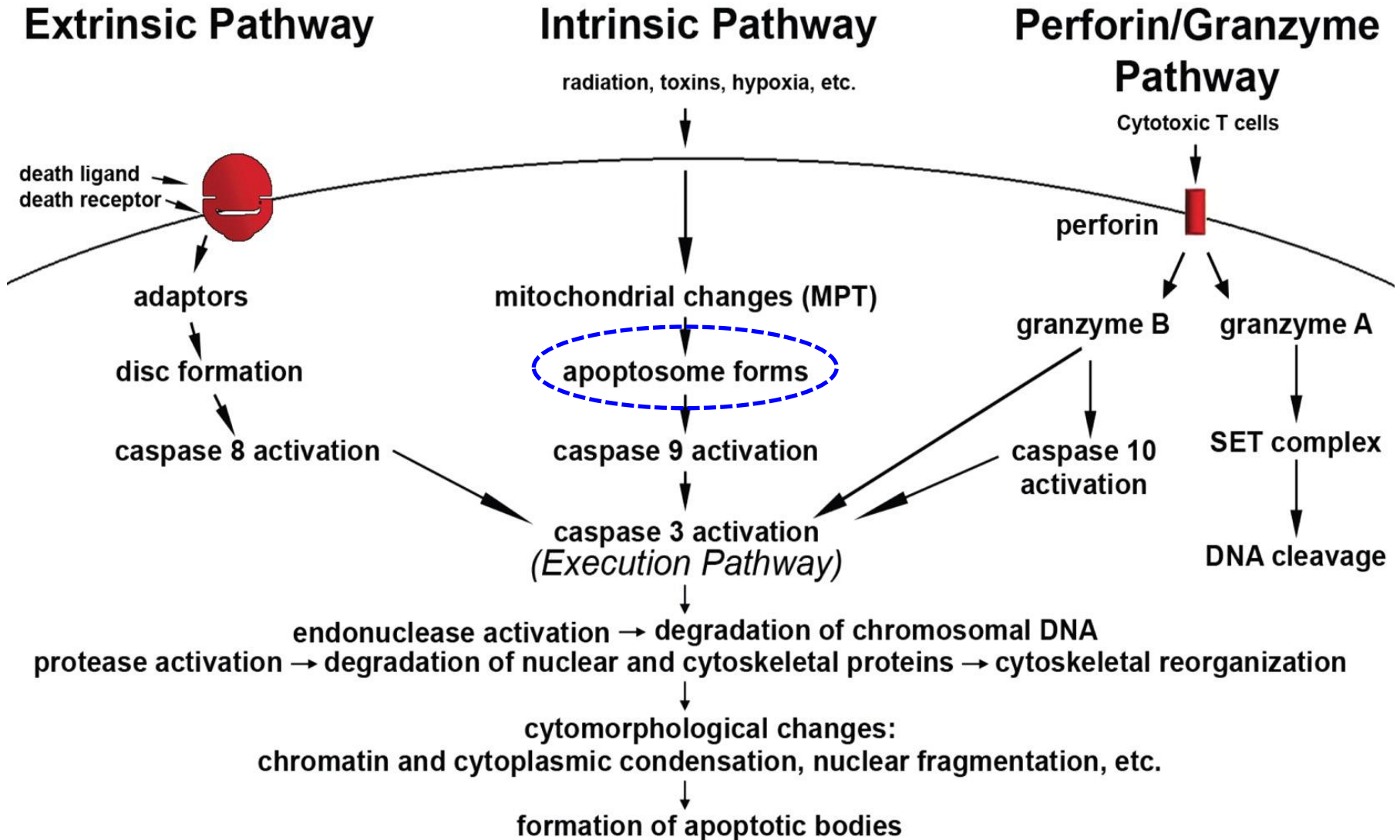
- Υποδοχέων (TNFRs, Fas, DRs)
- Granzyme/Perforin

## • Ενδογενές

- Μιτοχονδρίων
- Ενδοπλασματικού δικτύου

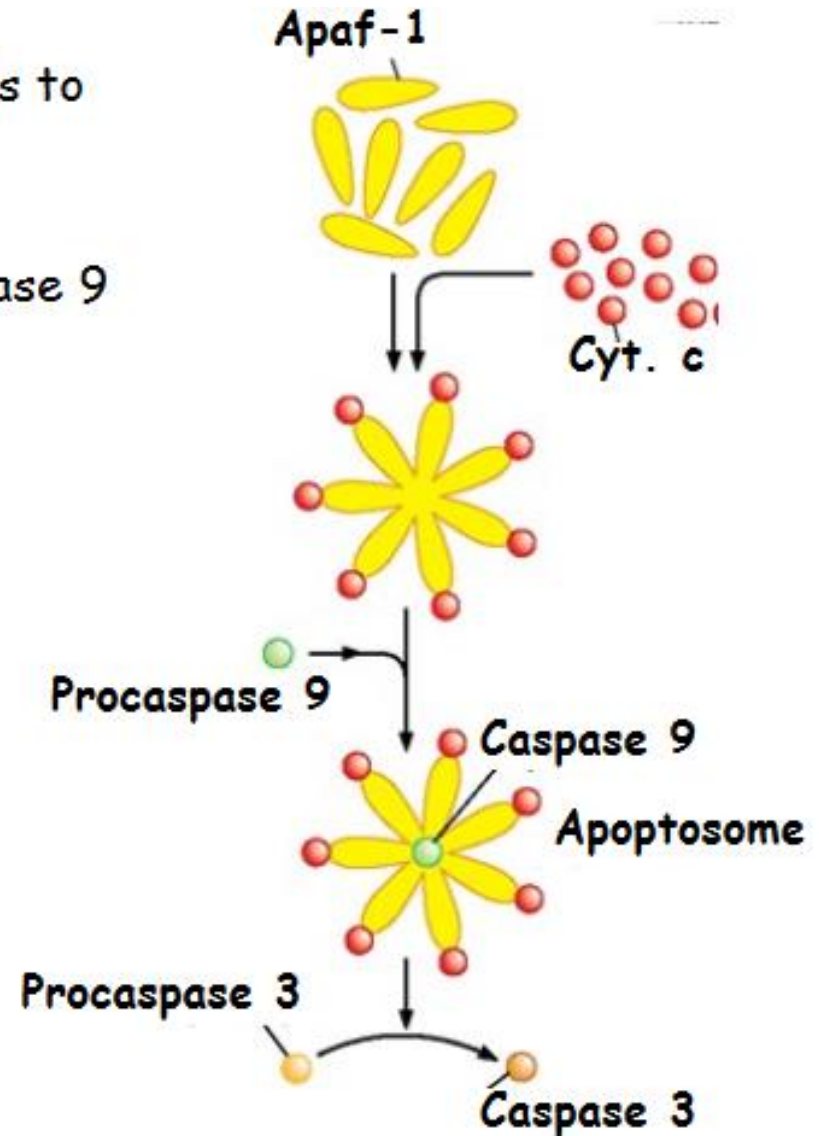
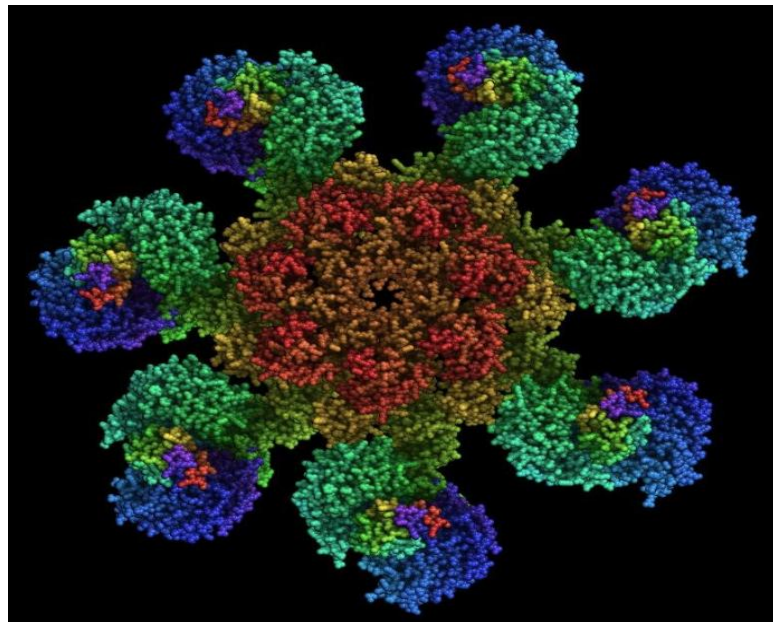


# Βιοχημικά μονοπάτια απόπτωσης - κασπάσες

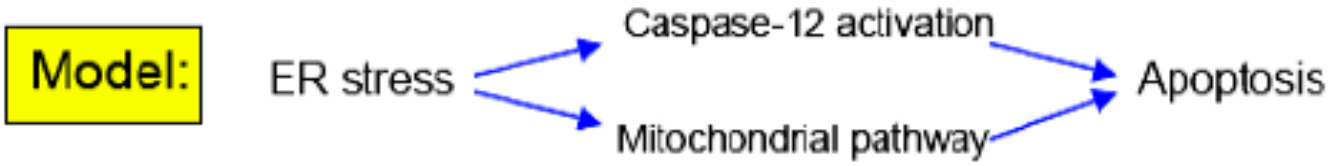
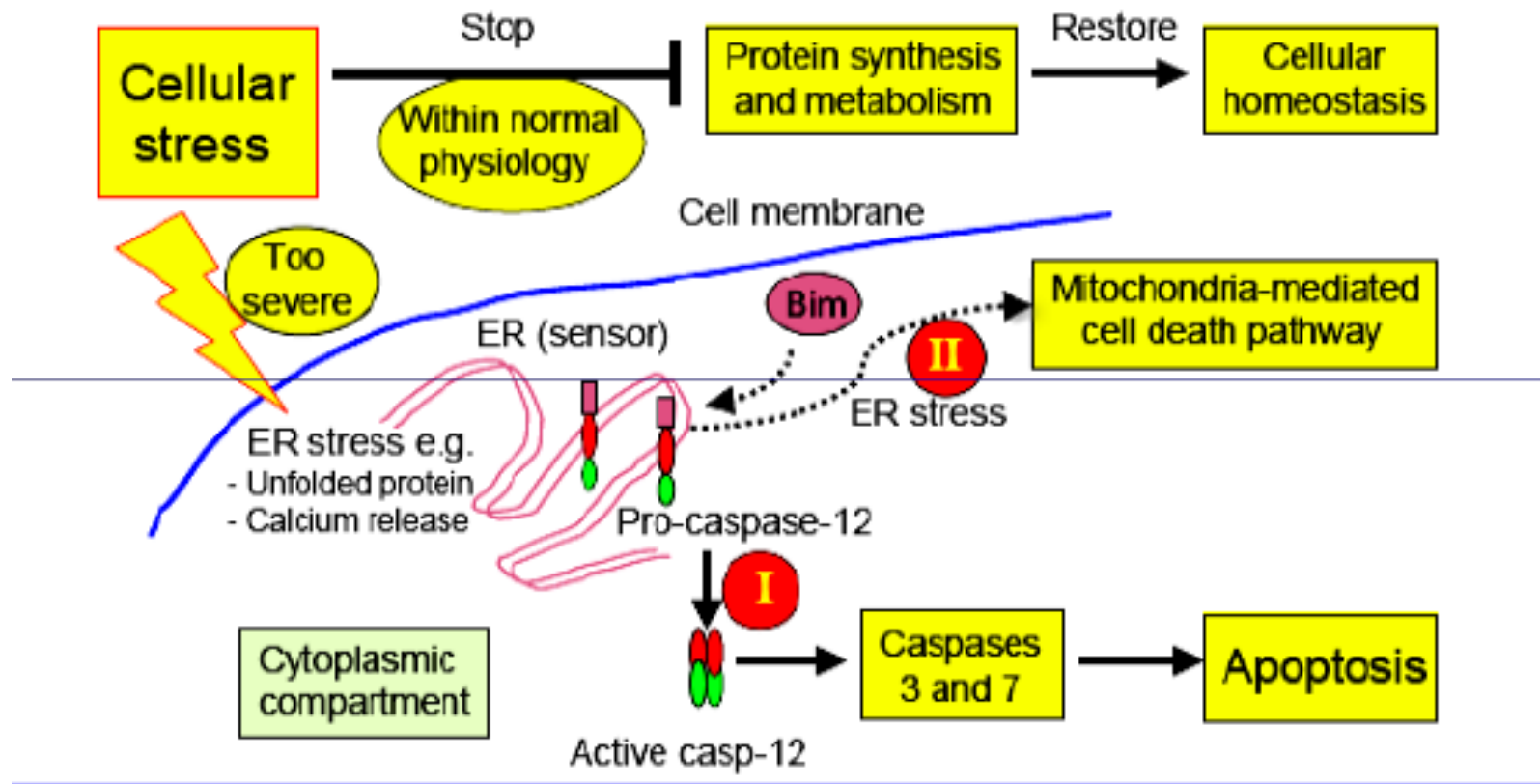


# Ενδογενές μονοπάτι - σχηματισμός αποπτοσώματος

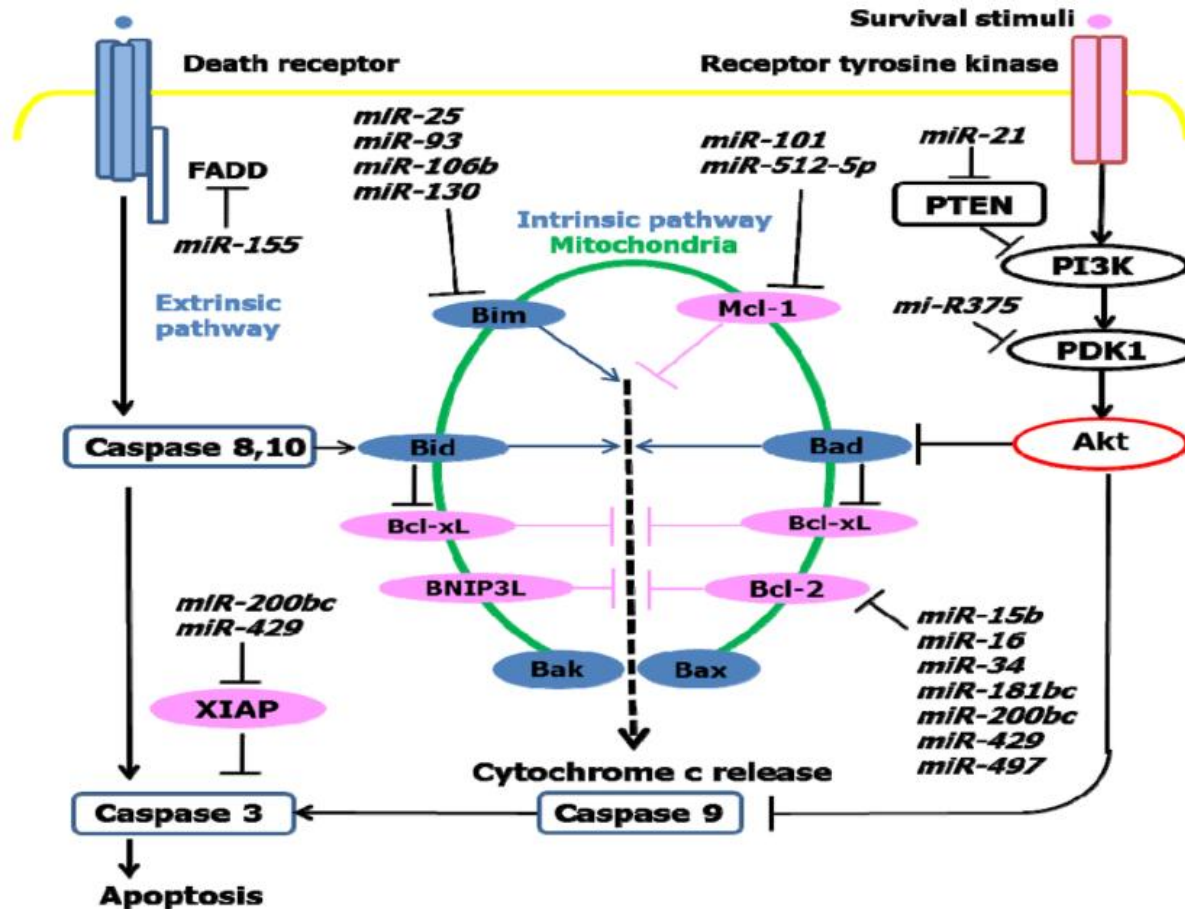
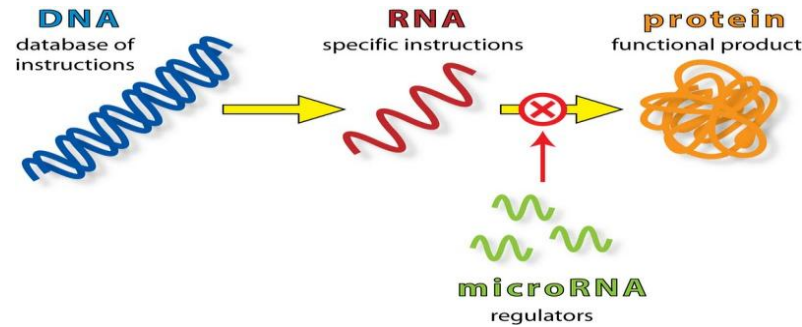
- In the cytosol, cytochrome c binds to Apaf-1 to form apoptosome
- The apoptosome recruits procaspase 9 to generate the active caspase 9
- Caspase 9 then activates the executioner caspase 3, 6, 7



# ER stress και απόπτωση



# Ο ρόλος των *microRNA*





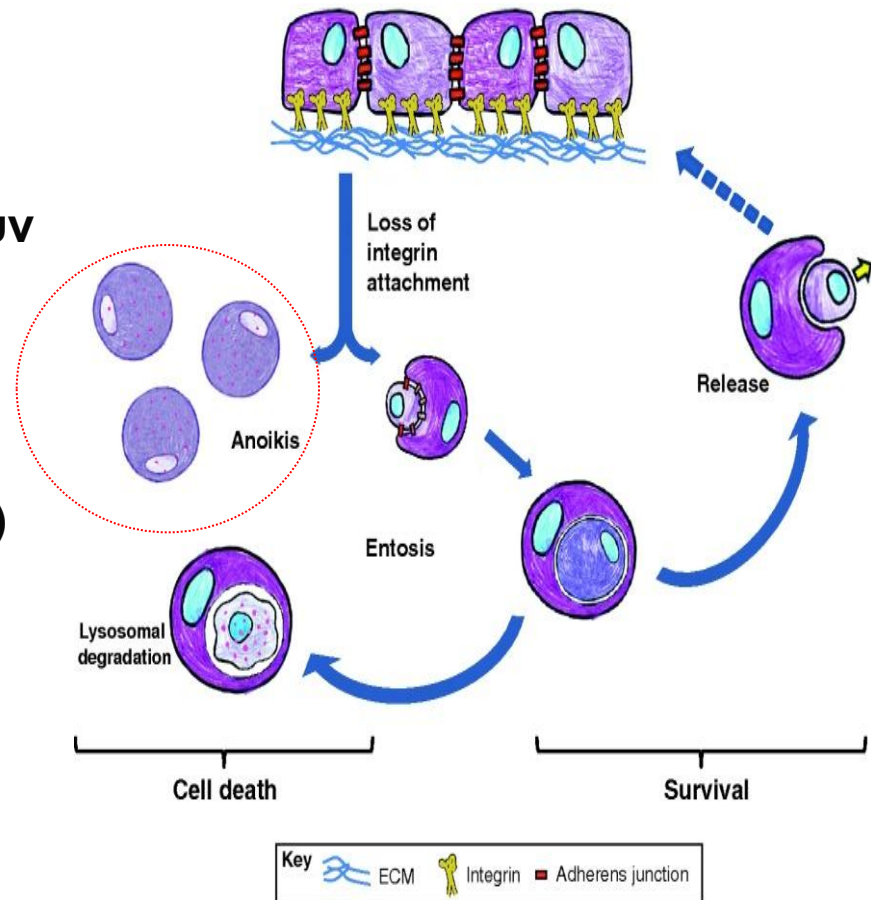
# Ανοίκιση (Anoikis)

Απόπτωση οφειλόμενη σε απώλεια κυτταρικής πρόσφυσης στο εξωκυττάριο πλέγμα (ECM) ή/και σε απώλεια διακυτταρικής επικοινωνίας

- Οικογένεια **ιντεγκρινών** που σχηματίζουν 24 διαφορετικά ετεροδιμερή
- **Συνδέτες** (ligands): ΕΘΟ πρωτεΐνες (collagen, fibronectin, osteopontin, vitronectin, tenascin-C, thrombospondin)

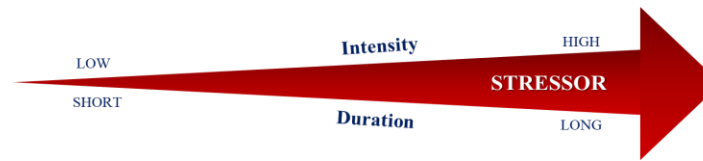
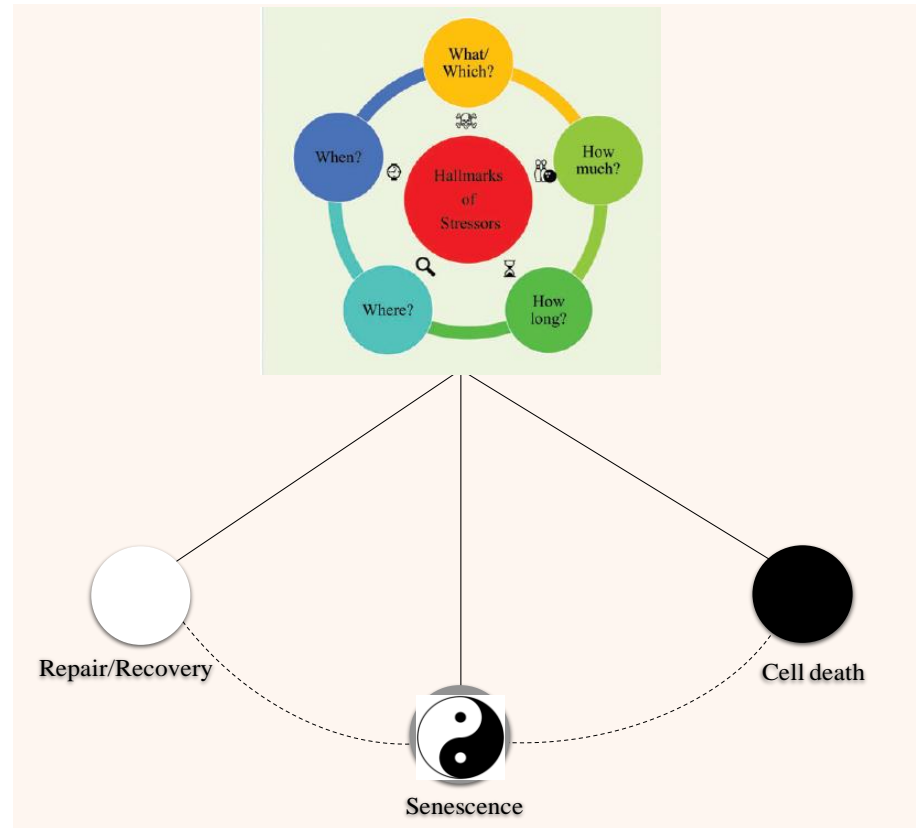
Μεταγωγή σημάτων που σχετίζονται με **επιβίωση, κυτταρικό πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση και κυτταρική κίνηση**

**Απορρύθμιση της ανοίκισης στην διαδικασία της διήθησης- EMT**



# Κυτταρική Γήρανση

## Ομοιοστατικός μηχανισμός ανταπόκρισης στο stress



Η τύχη του κυττάρου εξαρτάται από την **ένταση του stress**, καθώς και από τη **διάρκεια** ή τη «**φύση**» του βλαπτικού παράγοντα που επιδρά

*Gorgoulis et al, J Pathol 2018*

Την γλίτωσα!



Επιδιόρθωση επιτυχής-  
Κυτταρική «Ανάνηψη»

Σημαντικό χτύπημα! Να  
σηκωθώ, να μην σηκωθώ...?



Κυτταρική  
γήρανση

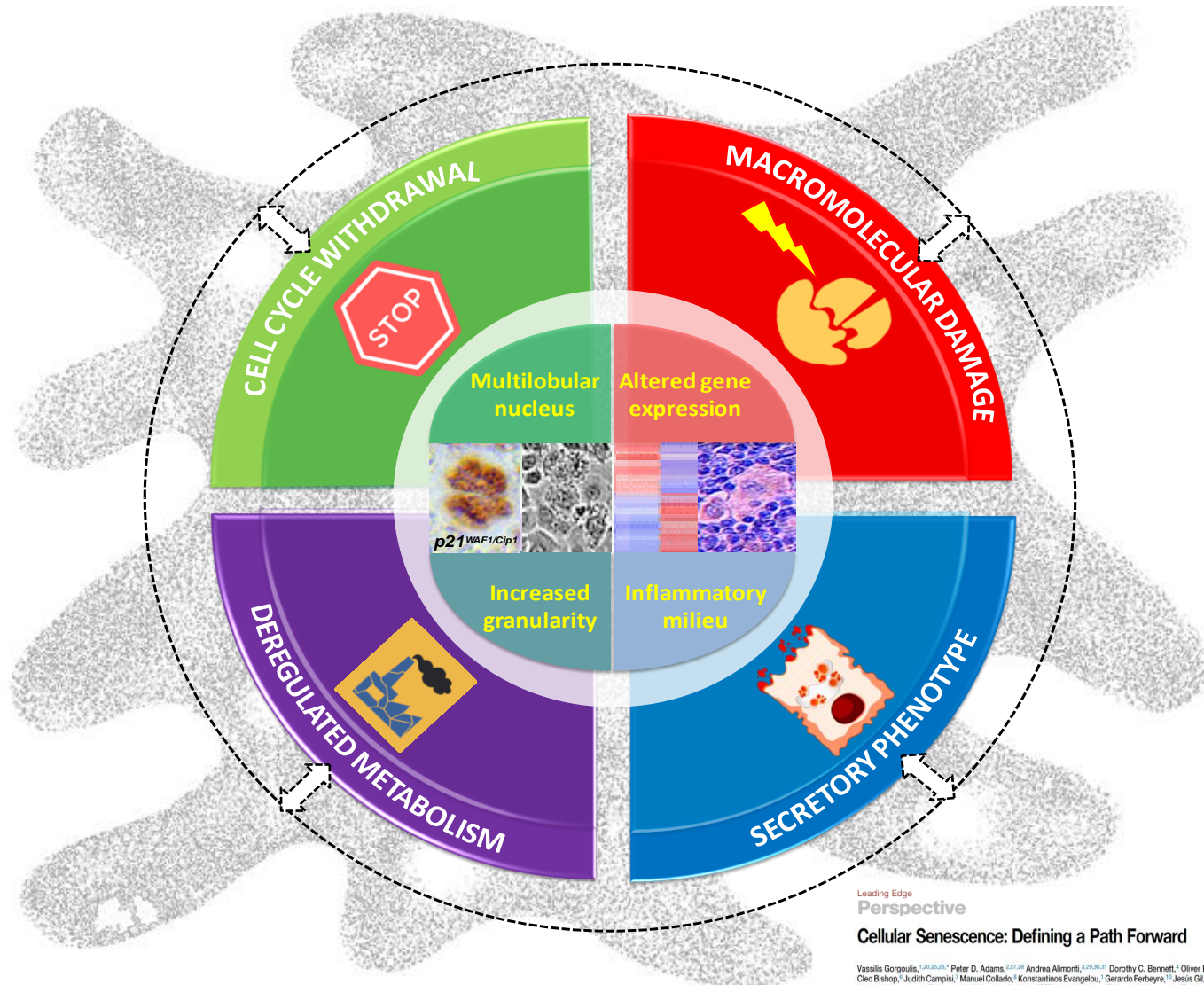
Μόλις βγήκα νοκ-άουτ!



Κυτταρικός  
θάνατος

# Θεμελιώδη γνωρίσματα γηρασμένων κυττάρων

## Κύτταρα «Zombie», ανθεκτικά στην απόπτωση

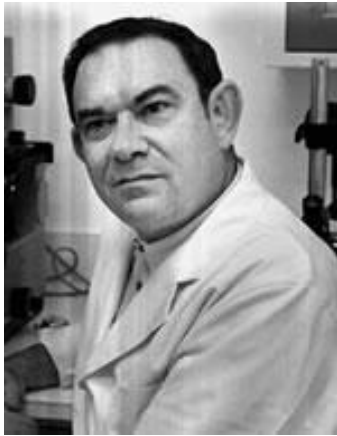


Leading Edge  
Perspective

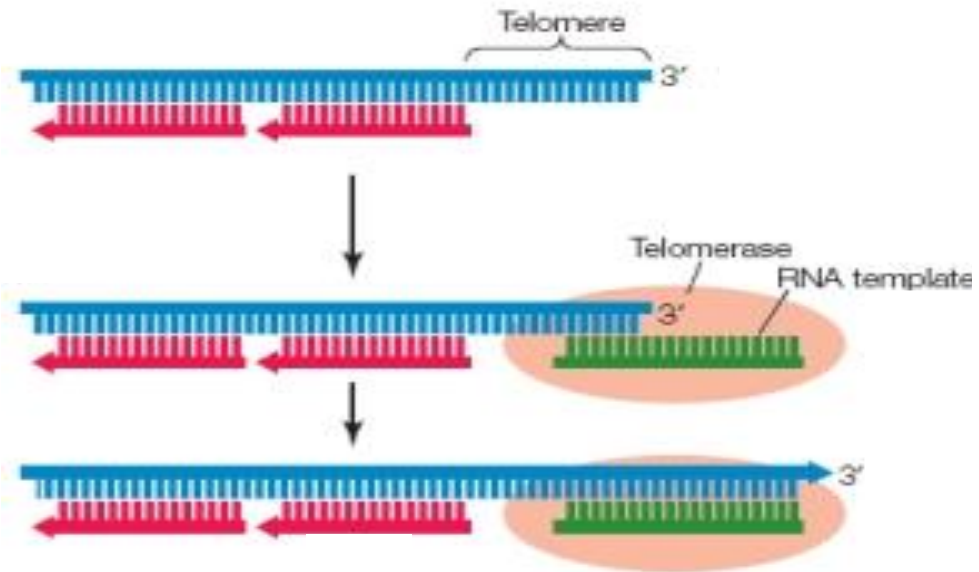
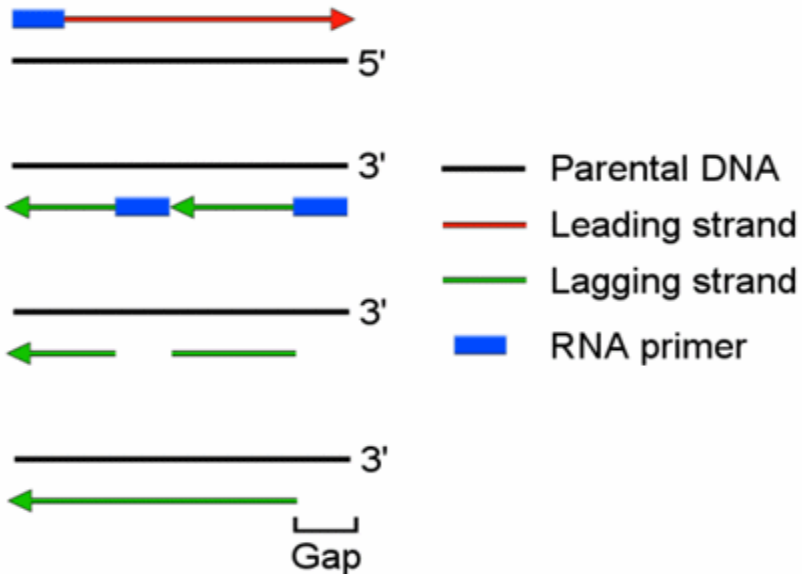
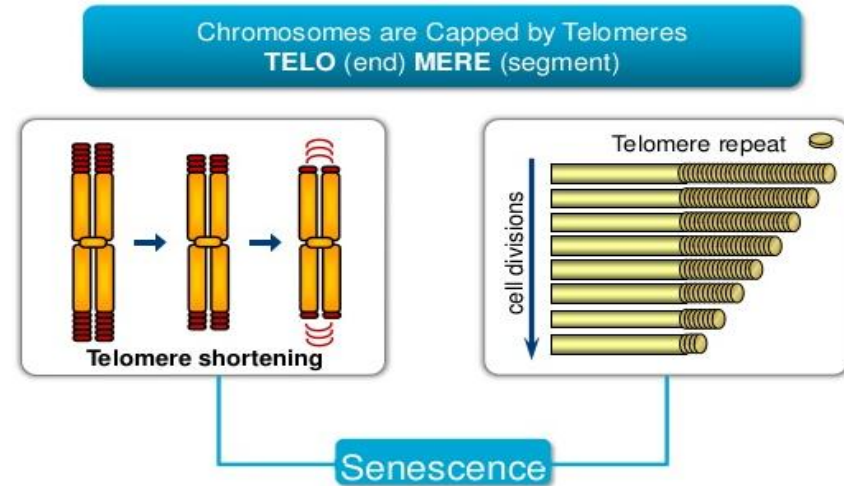
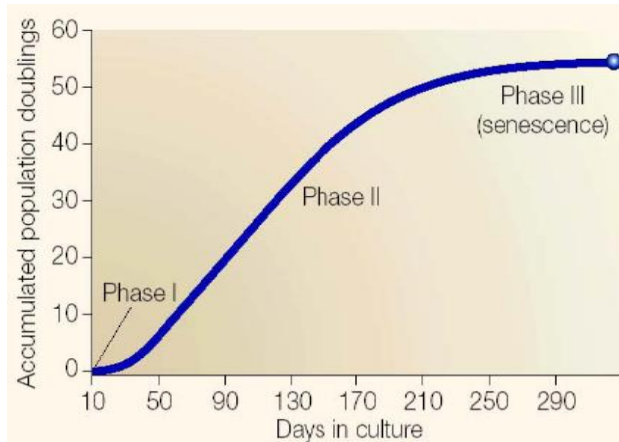
Cellular Senescence: Defining a Path Forward

Vassilis Gorgoulis,<sup>1,2,3,26,28</sup> Peter D. Adams,<sup>2,27,28</sup> Andrea Alimonti,<sup>3,29,30,31</sup> Dorothy C. Bennett,<sup>4</sup> Oliver Bischof,<sup>5</sup> Cleo Bishop,<sup>6</sup> Judith Campisi,<sup>7</sup> Manuel Collado,<sup>8</sup> Konstantinos Evangelou,<sup>9</sup> Gerardo Ferbeyre,<sup>10</sup> Jesús Gil,<sup>11,32</sup> Eiji Hara,<sup>12</sup> Valery Krizhanovskiy,<sup>13</sup> Diana Jurk,<sup>14</sup> Andrea B. Maier,<sup>15,33</sup> Masashi Narita,<sup>16</sup> Laura Niedermhofer,<sup>17</sup> João F. Passos,<sup>18</sup>

# Αναδιπλασιαστική Κυτταρική Γήρανση (Replicative Senescence)



Leonard Hayflick May 15, 1961



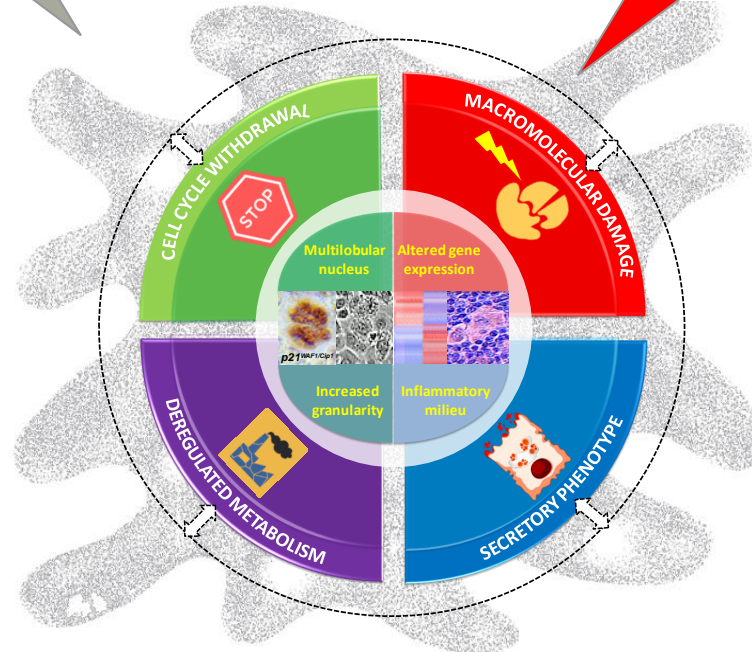
# Πλήν της φθοράς των τελομερών ...

Φθορά Τελομερών

Ογκογονίδια  
Βλάβες του γενόματος/  
Γενοτοξικοί Παράγοντες  
Μεταβολικό stress  
Κυτταροκίνες

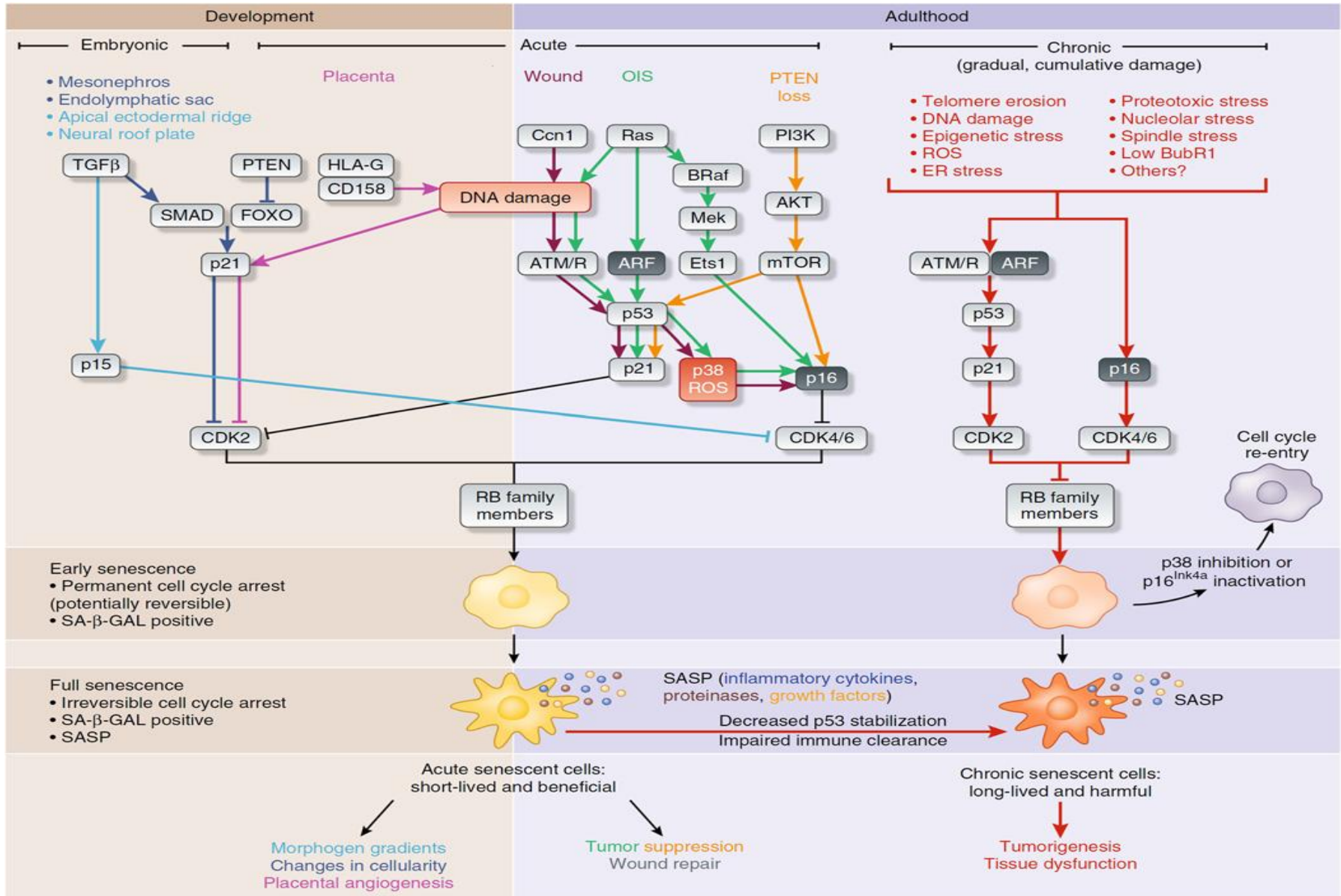
Αναδιπλασιαστική  
κυτταρική γήρανση

Επαγόμενη από stress  
κυτταρική γήρανση



# Κυτταρική Γήρανση

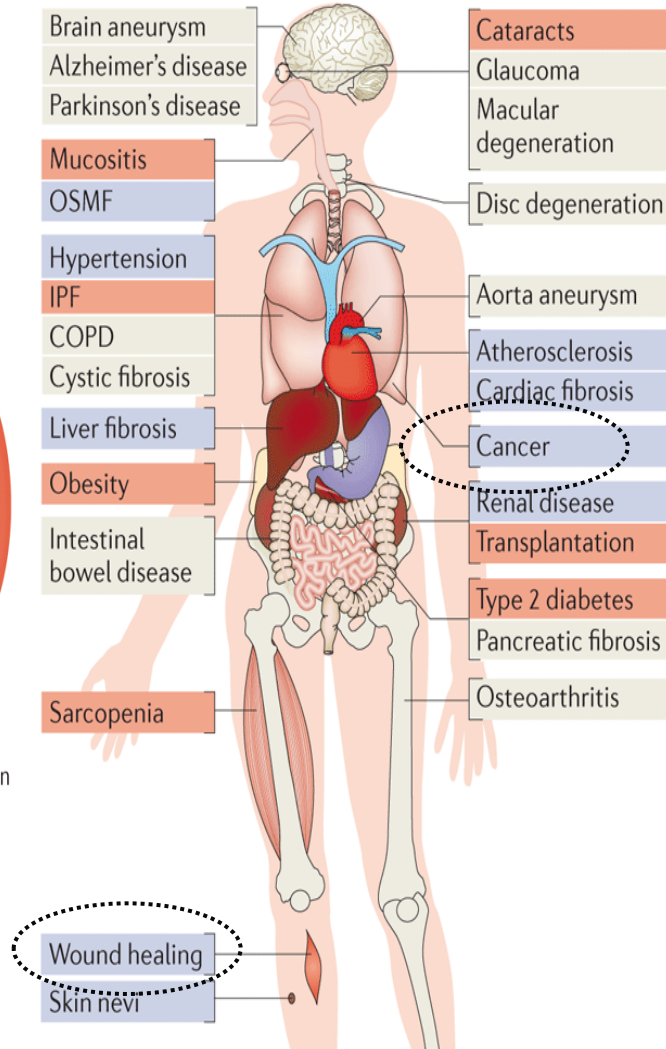
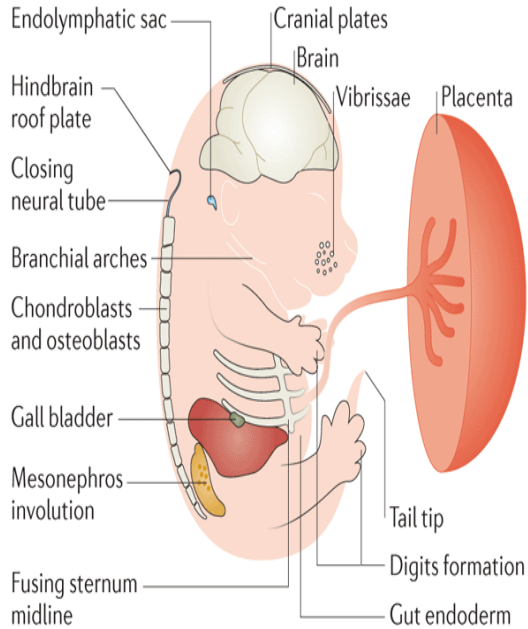
## Σηματοδοτικά μονοπάτια – Τύποι - Φάσεις



# Κυτταρική γήρανση

## Ενήλικη ζωή - Φυσιολογικές/ Παθολογικές Καταστάσεις

### Εμβρυϊκή ανάπτυξη

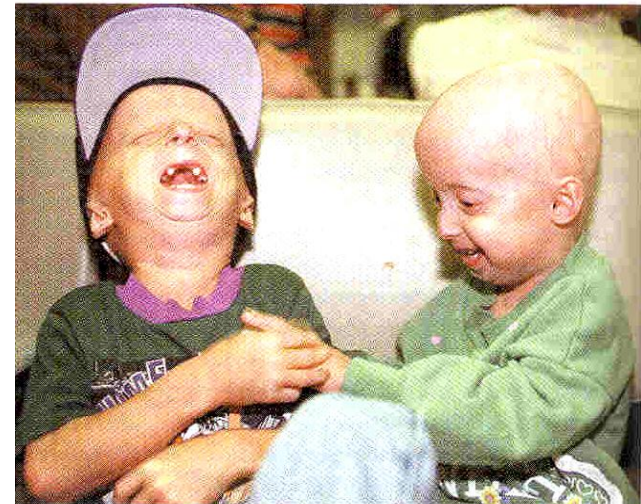


### Γενετικά Σύνδρομα

#### Σύνδρομο Werner



#### Σύνδρομο πρόωρης γήρανσης (Hutchinson-Gilford)



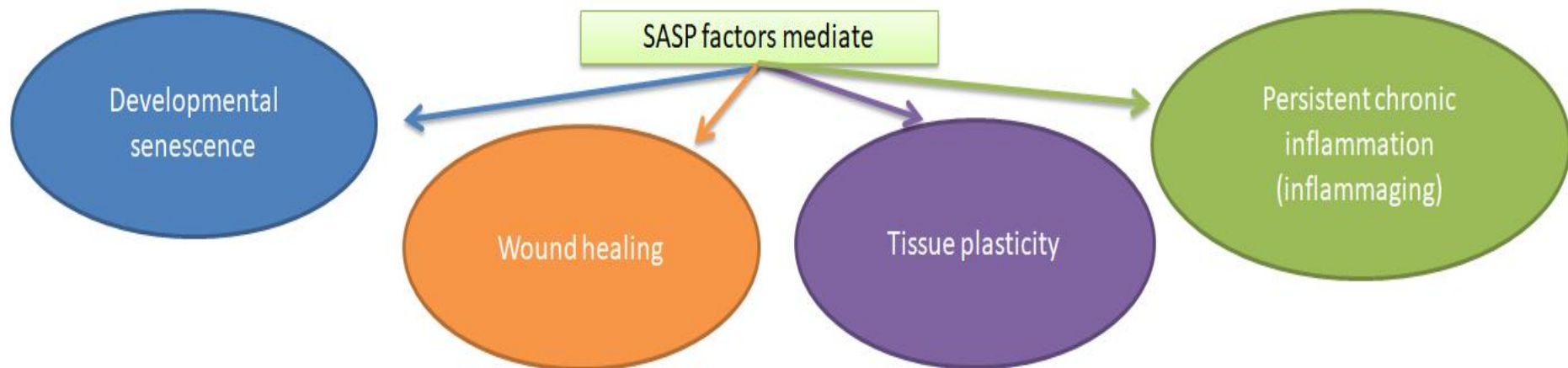


# SASP (Senescence Associated Secretory Phenotype)

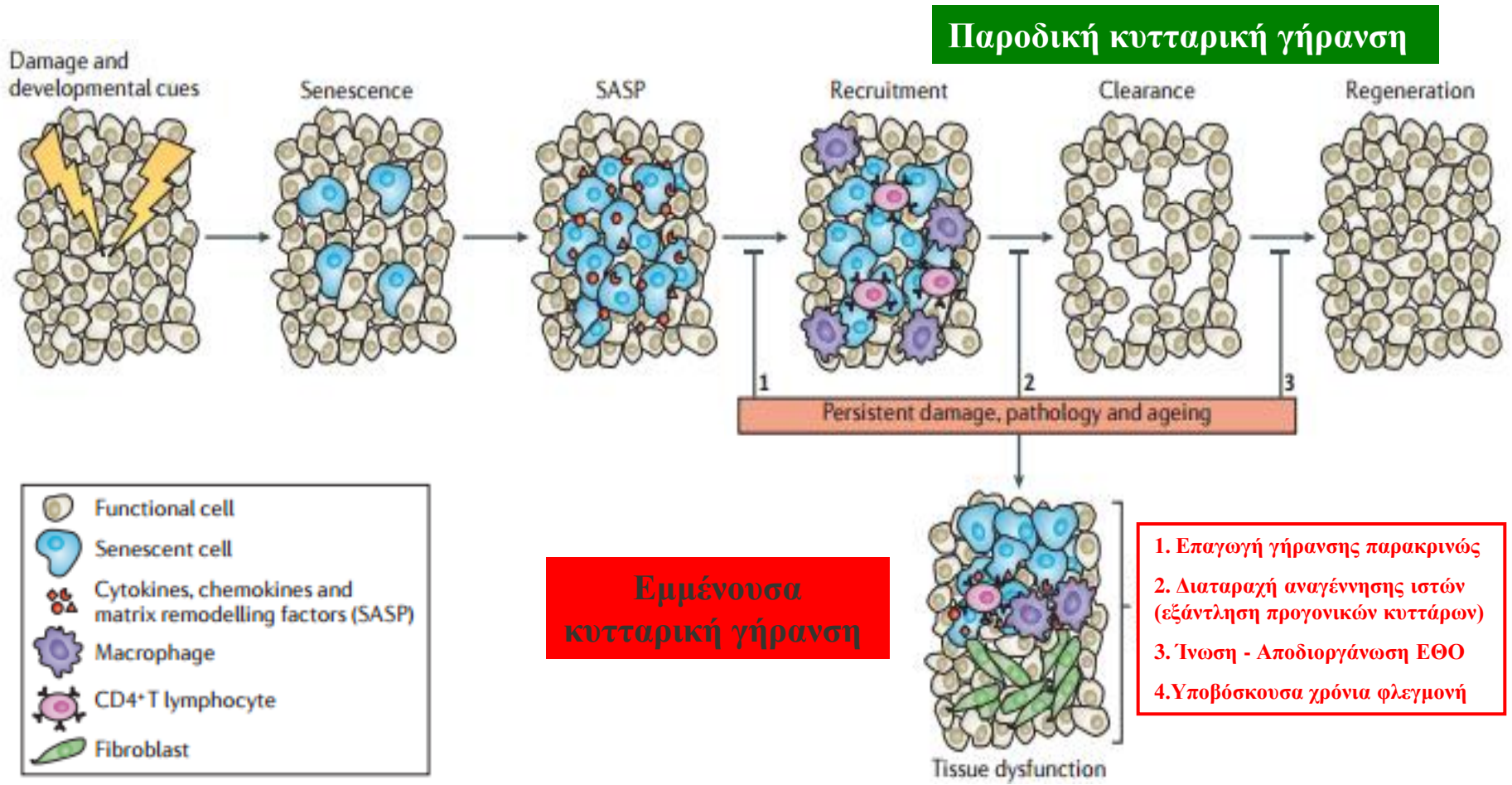
## Η «επιβλαβής» ιδιότητα της εμμένουσας κυτταρικής γήρανσης

### Αυτοκρινής και παρακρινής δράση

Class	Component
Interleukins	IL-6; IL-7; IL-1; IL-1b; IL-13; IL-15
Chemokines	IL-8; GRO-a, -b, -g; MCP-2; MCP-4; MIP-1a; MIP-3a; HCC-4; eotaxin; eotaxin-3; TECK; ENA-78; I-309; I-TAC
Other inflammatory molecules	TGFβ; GM-CSF; G-CSF; IFN-γ; BLC; MIF
Growth factors; regulators	Amphiregulin; epiregulin; heregulin; EGF; bFGF; HGF; KGF (FGF7); VEGF; angiogenin; SCF; SDF-1; PIGF; NGF; IGFBP-2, -3, -4, -6, -7
Proteases and regulators	MMP-1, -3, -10, -12, -13, -14; TIMP-1; TIMP-2; PAI-1, -2; tPA; uPA; cathepsin B
Receptors; ligands	ICAM-1, -3; OPG; sTNFR1; sTNFR2; TRAIL-R3; Fas; uPAR; SGP130; EGF-R
Non-protein molecules	PGE2; nitric oxide; ROS
Insoluble factors	Fibronectin; collagens; laminin



# Η εμμένουσα κυτταρική γήρανση...είναι επιβλαβής!

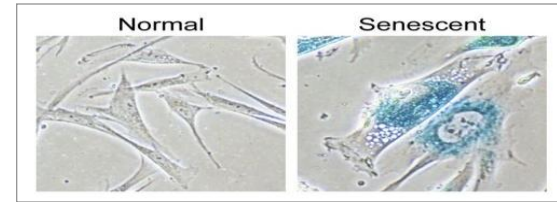
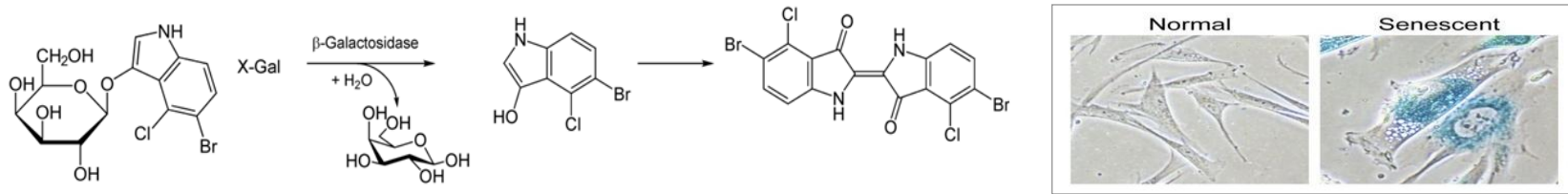


**Πώς ανιχνεύεται η κυτταρική γήρανση;**

# Ανίχνευση γηρασμένων κυττάρων

Εκτίμηση της ενεργότητας του ενζύμου Senescence Associated  $\beta$ -galactosidase (SA-  $\beta$ -gal), pH=6

## Η πιο διαδεδομένη μέθοδος



Απαιτείται νωπό (μη μονιμοποιημένο) υλικό / Ψευδώς θετικά και αρνητικά αποτελέσματα

*Dimri et al, PNAS 1995*

## Σύνθεση καινοτόμου αντιδραστηρίου

**SenTraGor™**  
Antibody-enhanced detection of Senescent cells

An innovative marker of Senescence applicable in every biological sample

**G13 (SenTraGor™)**

Newly synthesized biotinylated Sudan Black-B chemical analogue

**Method**

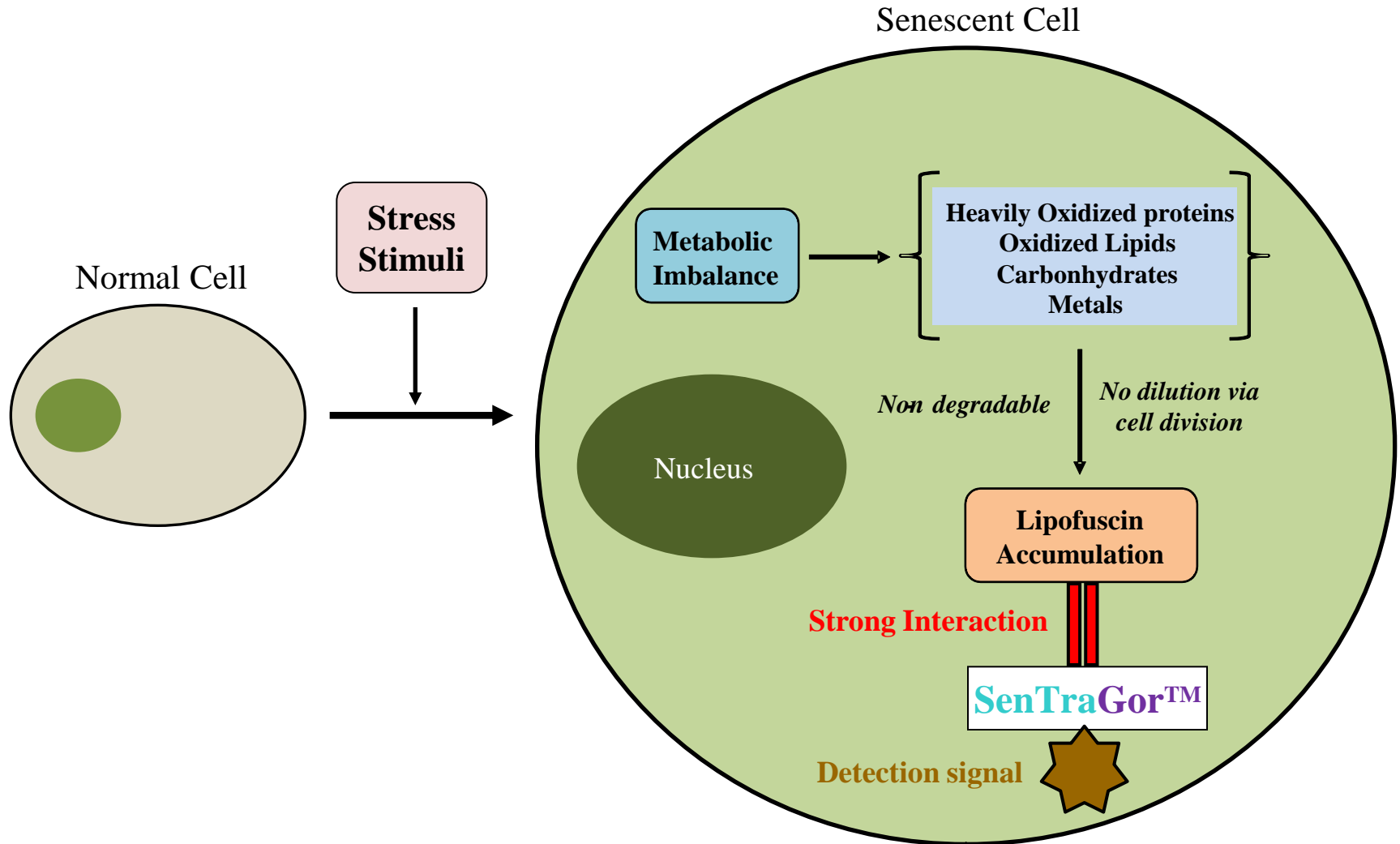
- Alkaline phosphatase (AP)
- Secondary ab
- Anti-Biotin ab
- GL13 (biotin conjugated)
- Lipofuscin (cytoplasm)

SenTraGor  
Antibody-enhanced detection of Senescent cells  
Contains 40 mg of compound  
Cat No. ARBES040

### Πλεονεκτήματα:

- Εφαρμόζεται σε πάσης φύσεως βιολογικό υλικό (αρχαικό υλικό)
- Υψηλή ευαισθησία
- Υψηλή ειδικότητα
- Συμβατό με άλλες μεθόδους (π.χ. ανοσοϊστοχημεία-IHC)
- Μεγάλο εύρος εφαρμογών (IHC, ICC, IF, FACS)

**Η λιποφουσκίνη αποτελείται από «βαρέως» οξειδωμένες πρωτεΐνες, οξειδωμένα λιπίδια, σάκχαρα και μέταλλα, η οποία συσσωρεύεται στα γηρασμένα κύτταρα μετά από γενετοξικό, πρωτεοτοξικό και μεταβολικό stress**





SHORT TAKE

# Robust, universal biomarker assay to detect senescent cells in biological specimens

Konstantinos Evangelou,<sup>1\*</sup> Nikolaos Lougiakis,<sup>2\*</sup> Sophia V. Rizou,<sup>1</sup> Athanassios Kotsinas,<sup>1</sup> Dimitris Kletsas,<sup>3</sup> Daniel Muñoz-Espín,<sup>4</sup> Nikolaos G. Kastrinakis,<sup>1</sup> Nicole Pouli,<sup>2</sup> Panagiotis Marakos,<sup>2</sup> Paul Townsend,<sup>5</sup> Manuel Serrano,<sup>4</sup> Jiri Bartek<sup>6,7</sup> and Vassilis G. Gorgoulis<sup>1,5,8</sup>

**Key words:** aging; biotin-linked compounds; immunohistochemistry; senescence; Sudan Black B.

**IHC-DAB (nuclear brown color) / SBB-Analogue-Biotin-mediated (SBB-A-B) IHC – BCIP/NBT (cytoplasmic blue/purple color)**

tings

Human diploid lung fibroblasts (DLFs)

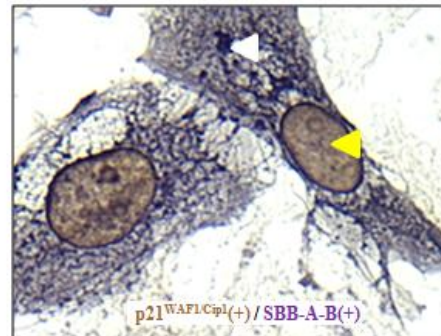
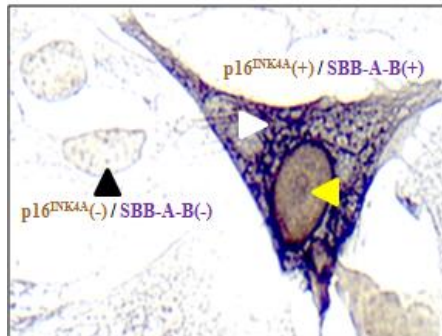
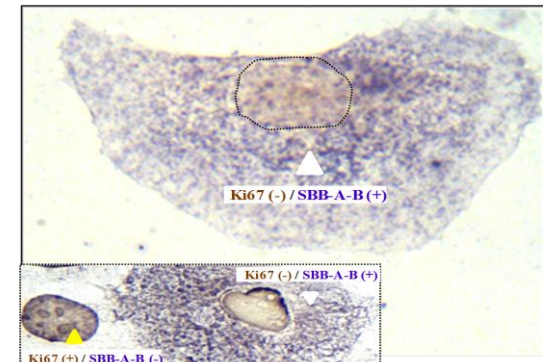
Saos2 p21<sup>WAF1/Cip1</sup> Tet-ON

Saos2 p21<sup>WAF1/Cip1</sup> Tet-ON

Early pa

Irradiated (Senescence)

48h (Senescence)



Tr

ed

U2OS hCdt1 Tet-ON

U2OS E2F1-ER

Palbociclib induced tumor (melanoma) senescence mouse model

Human melanocytic lesion

Tet-OFF

Tet-ON (Senescence)

4-OH-Tamoxifen -

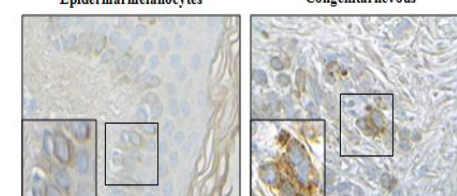
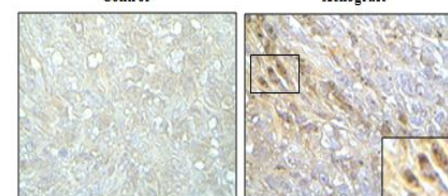
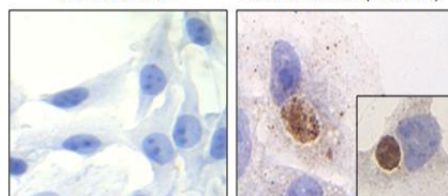
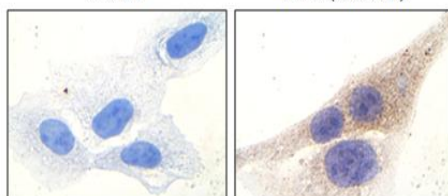
4-OH-Tamoxifen+ (Senescence)

Control

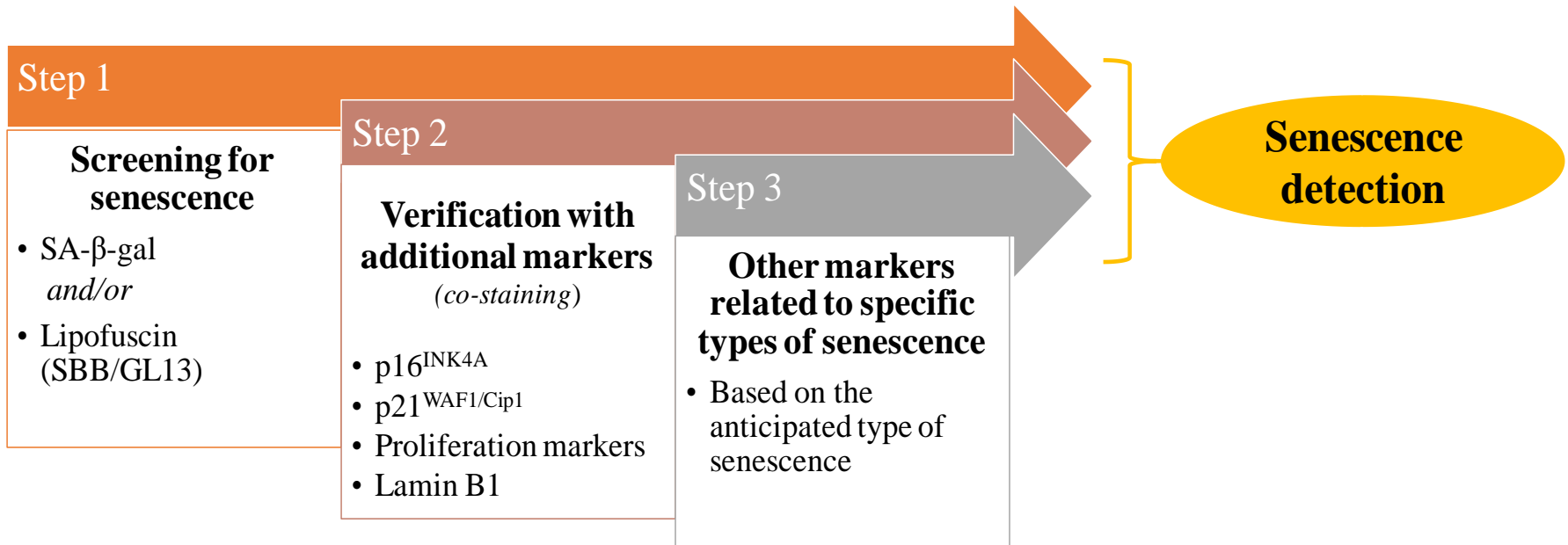
Xenograft

Epidermal melanocytes

Congenital nevus



# Ο εντοπισμός της λιποφουσκίνης, βασικό βήμα του καθιερωμένου αλγόριθμου για την ανίχνευση της κυτταρικής γήρανσης:



Leading Edge  
**Perspective**

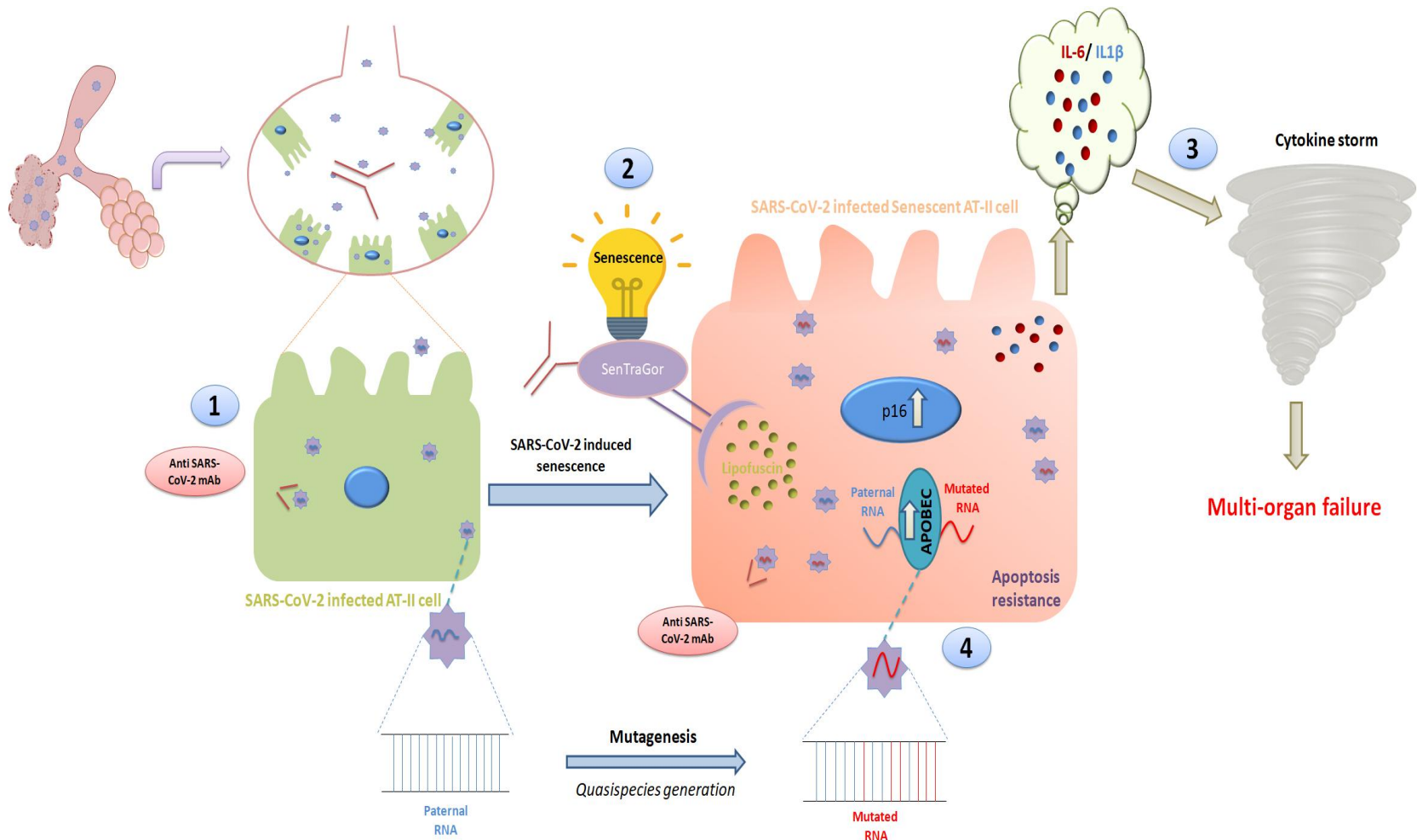
Cell

## Cellular Senescence: Defining a Path Forward

Vassilis Gorgoulis,<sup>1,20,25,26,\*</sup> Peter D. Adams,<sup>2,27,28</sup> Andrea Alimonti,<sup>3,29,30,31</sup> Dorothy C. Bennett,<sup>4</sup> Oliver Bischof,<sup>5</sup> Cleo Bishop,<sup>6</sup> Judith Campisi,<sup>7</sup> Manuel Collado,<sup>8</sup> Konstantinos Evangelou,<sup>1</sup> Gerardo Ferbeyre,<sup>10</sup> Jesús Gil,<sup>11,32</sup> Eiji Hara,<sup>12</sup> Valery Krizhanovsky,<sup>13</sup> Diana Jurk,<sup>14</sup> Andrea B. Maier,<sup>15,33</sup> Masashi Narita,<sup>16</sup> Laura Niedernhofer,<sup>17</sup> João F. Passos,<sup>14</sup>



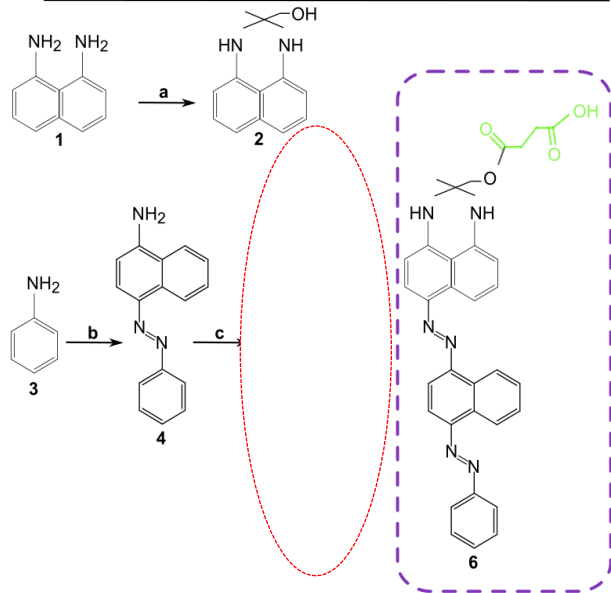
Pulmonary infection by SARS-CoV-2 induces senescence accompanied by an inflammatory phenotype in severe COVID-19: possible implications for viral mutagenesis





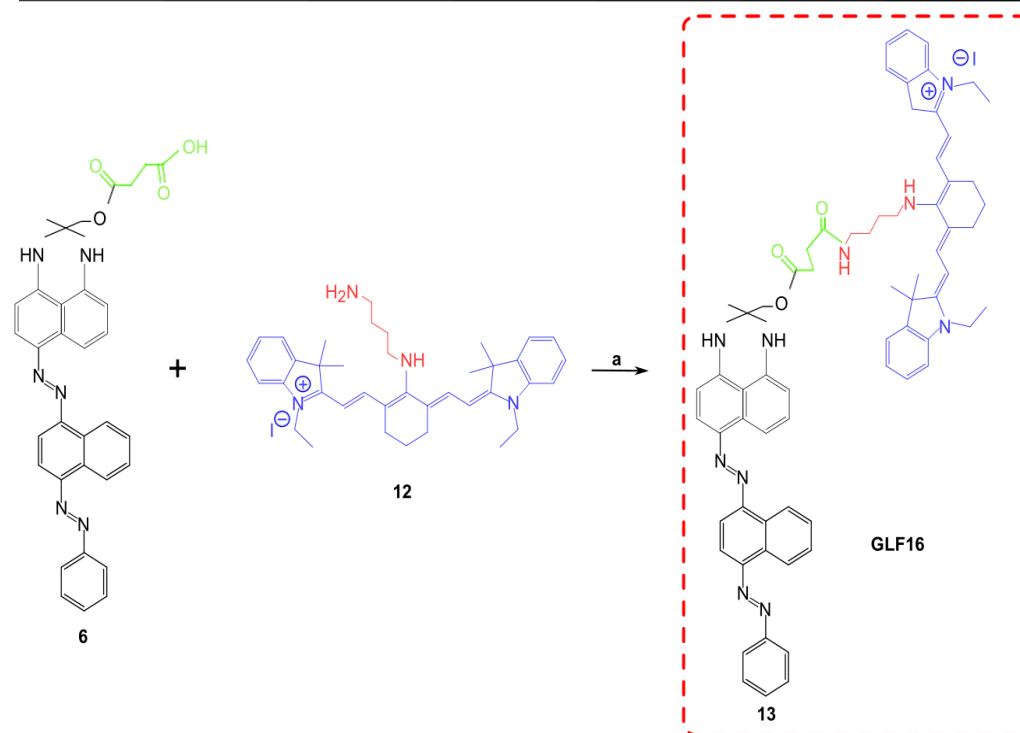
# GLF16: ανάλογο του Black-B (SBB) με υδρόφιλες ιδιότητες

## Synthetic procedure for hydrophilic SBB analogue

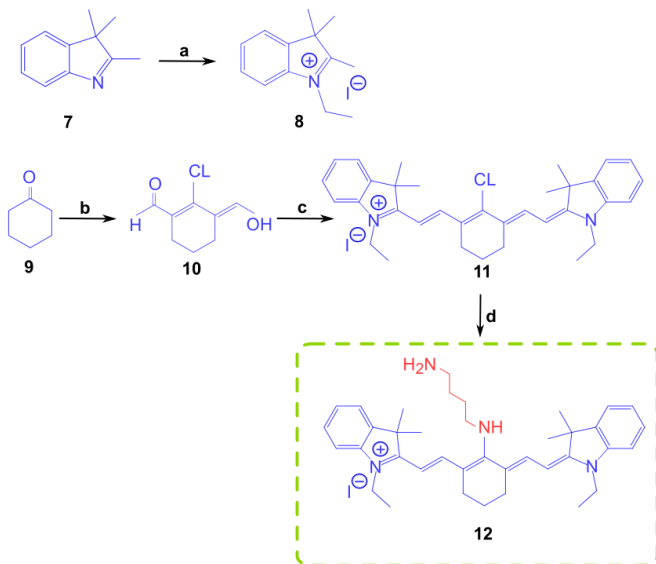


*polar side chain*

## Reaction for hydrophilic fluorescent SBB analogue



## Synthetic procedure for fluorescent molecule



**Molecular Cell**

Technology

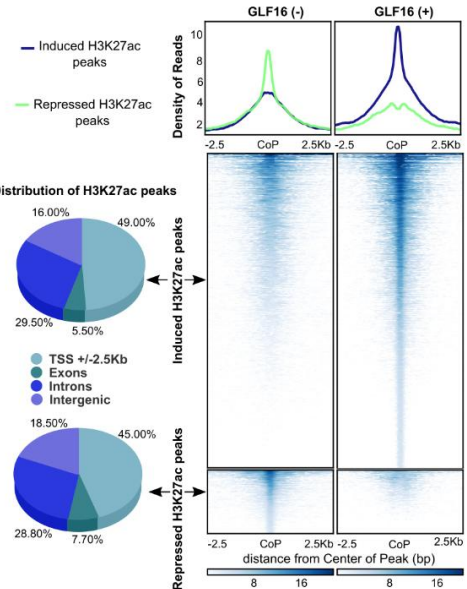
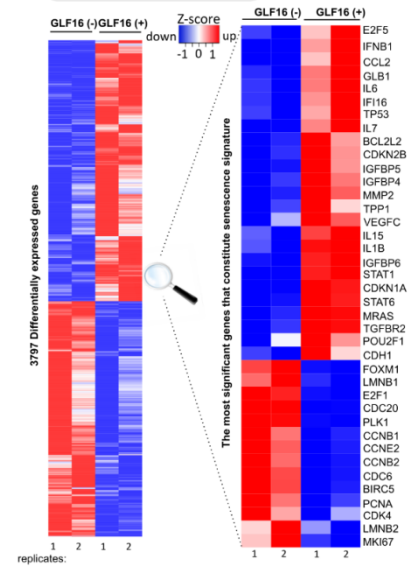
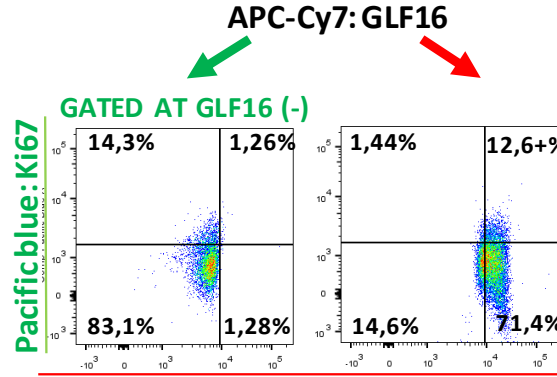
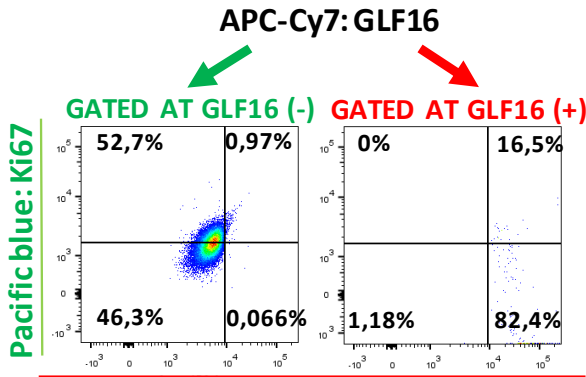
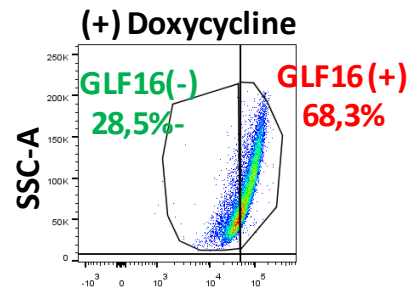
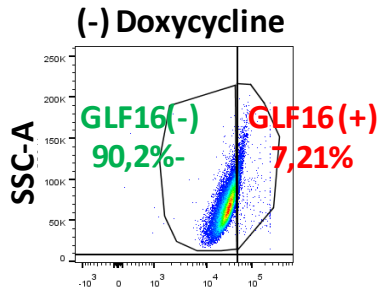
**A fluorophore-conjugated reagent enabling rapid detection, isolation and live tracking of senescent cells**

Magkouta et al., 2023, Molecular Cell 83, 3558–3573  
October 5, 2023 © 2023 Elsevier Inc.

# To GLF16 επιτρέπει την απομόνωση και ανάλυση γηρασμένων κυττάρων



## Li-Fraumeni-p21<sup>WAF1/Cip1</sup> Tet-ON system



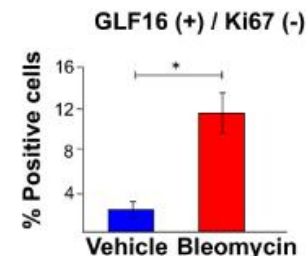
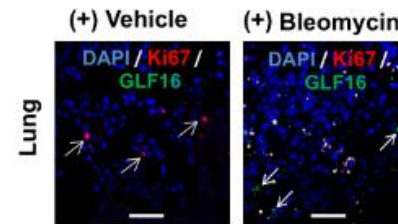
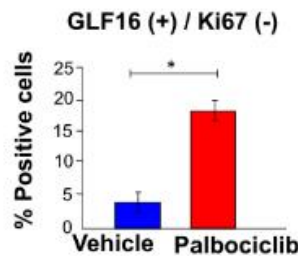
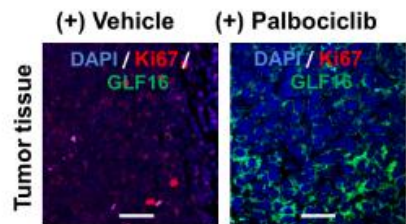
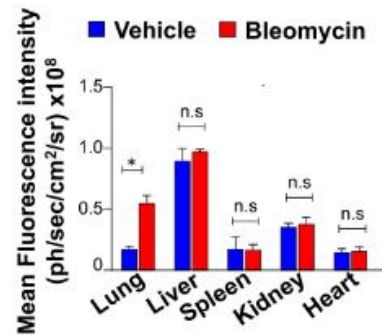
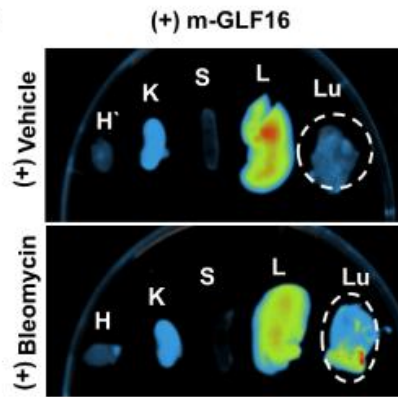
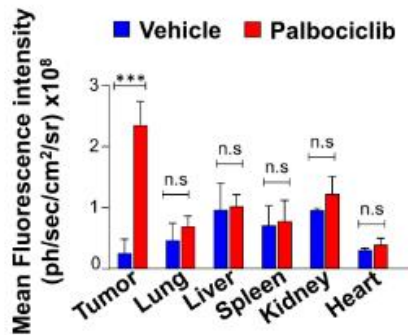
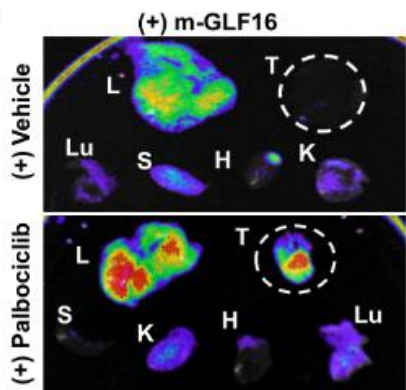
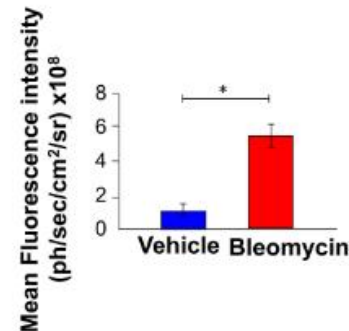
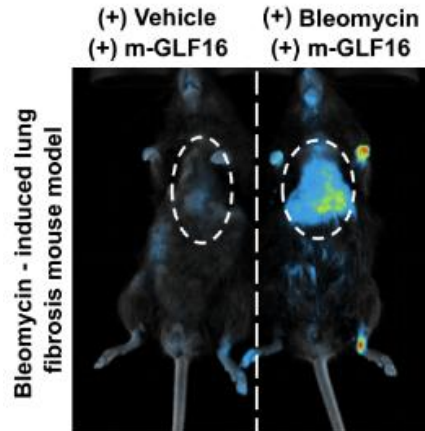
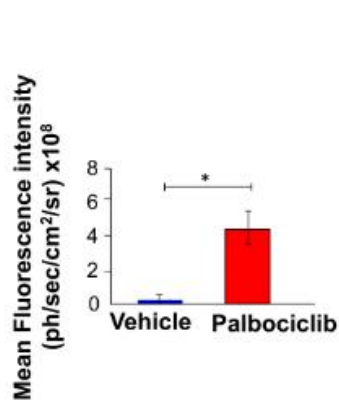
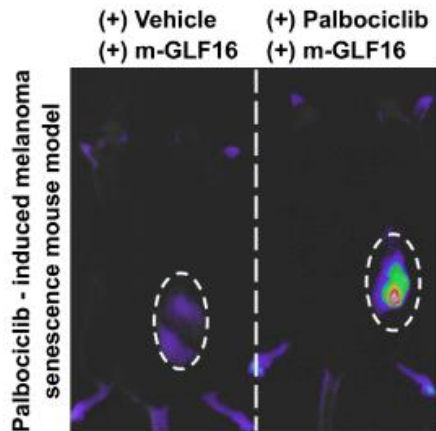
### Molecular Cell

Technology

A fluorophore-conjugated reagent enabling rapid detection, isolation and live tracking of senescent cells

Magkouta et al., 2023, Molecular Cell 83, 3558–3573  
October 5, 2023 © 2023 Elsevier Inc.

# Ο εγκλεισμός του GLF16 σε μικκύλιο (m-GLF16) επιτρέπει την ανίχνευση των γηρασμένων κυττάρων σε ζώντες οργανισμούς



## Molecular Cell

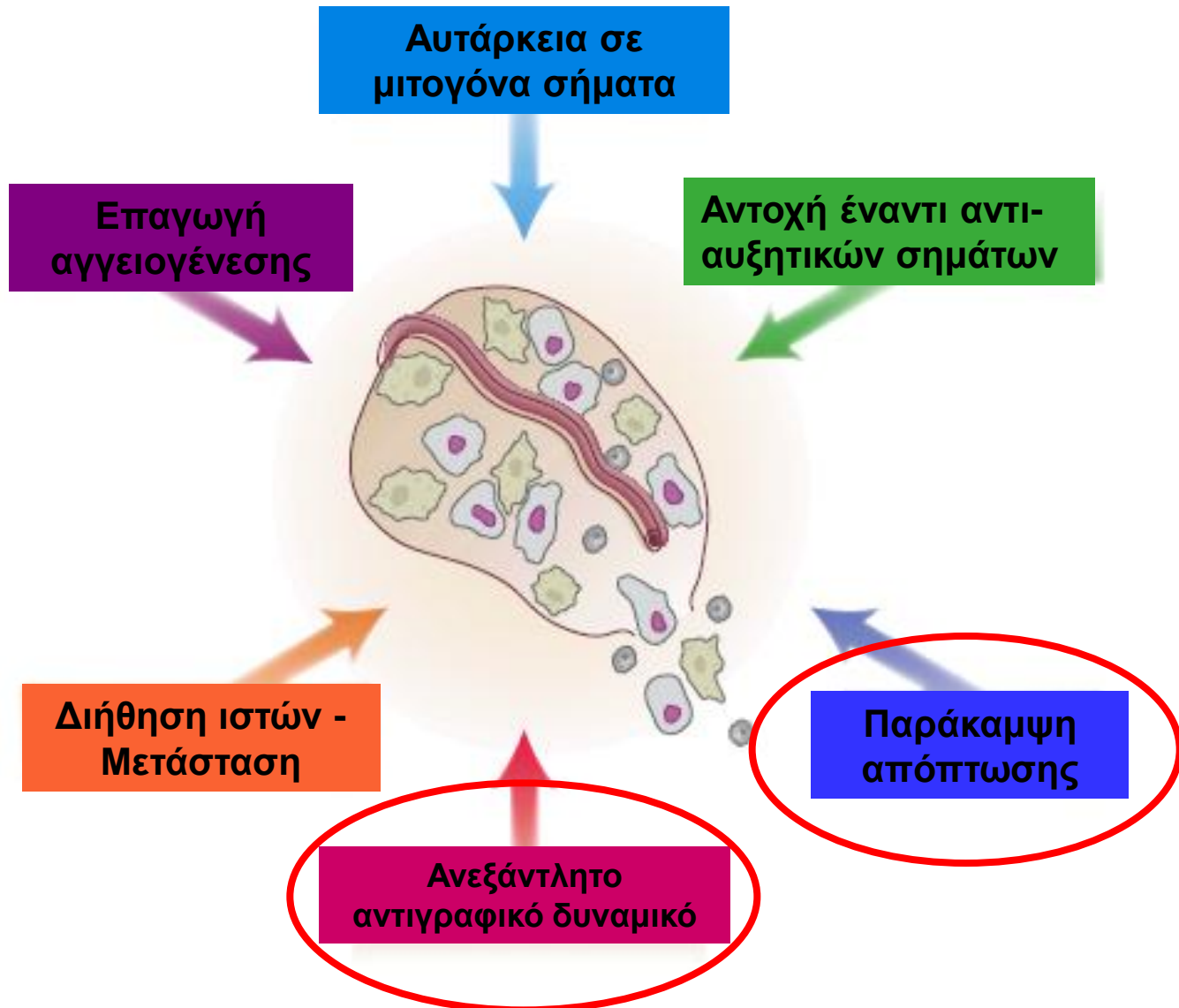
Technology

A fluorophore-conjugated reagent enabling rapid detection, isolation and live tracking of senescent cells

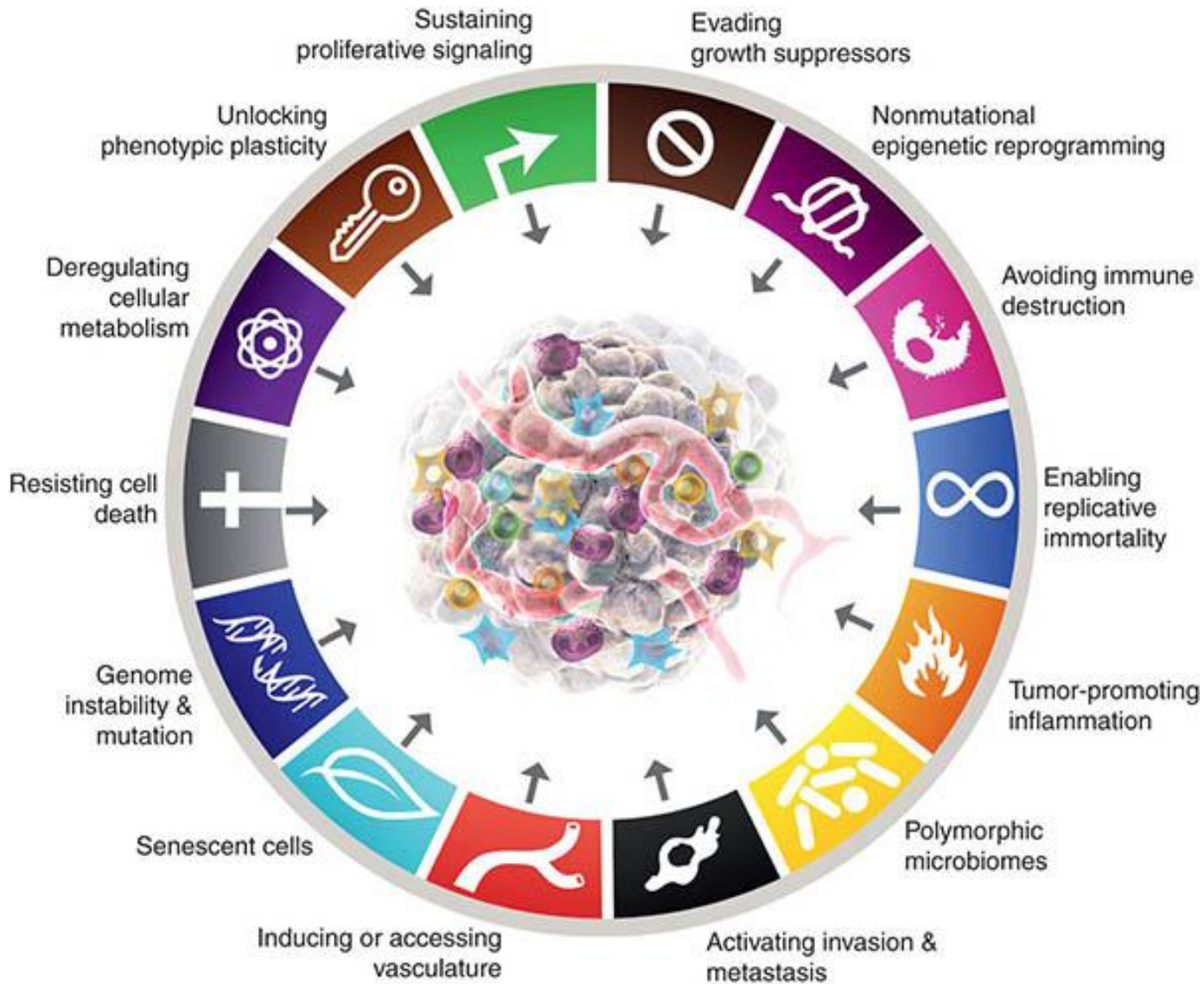
Magkouta et al., 2023, Molecular Cell 83, 3558–3573  
October 5, 2023 © 2023 Elsevier Inc.

**Ποιός ο ρόλος της απόπτωσης και της κυτταρικής γήρανσης  
στην καρκινογένεση;**

# Απόπτωση - Κυτταρική Γήρανση και Καρκίνος



# Κυτταρική Γήρανση – θεμελιώδες γνώρισμα του καρκίνου (2022)

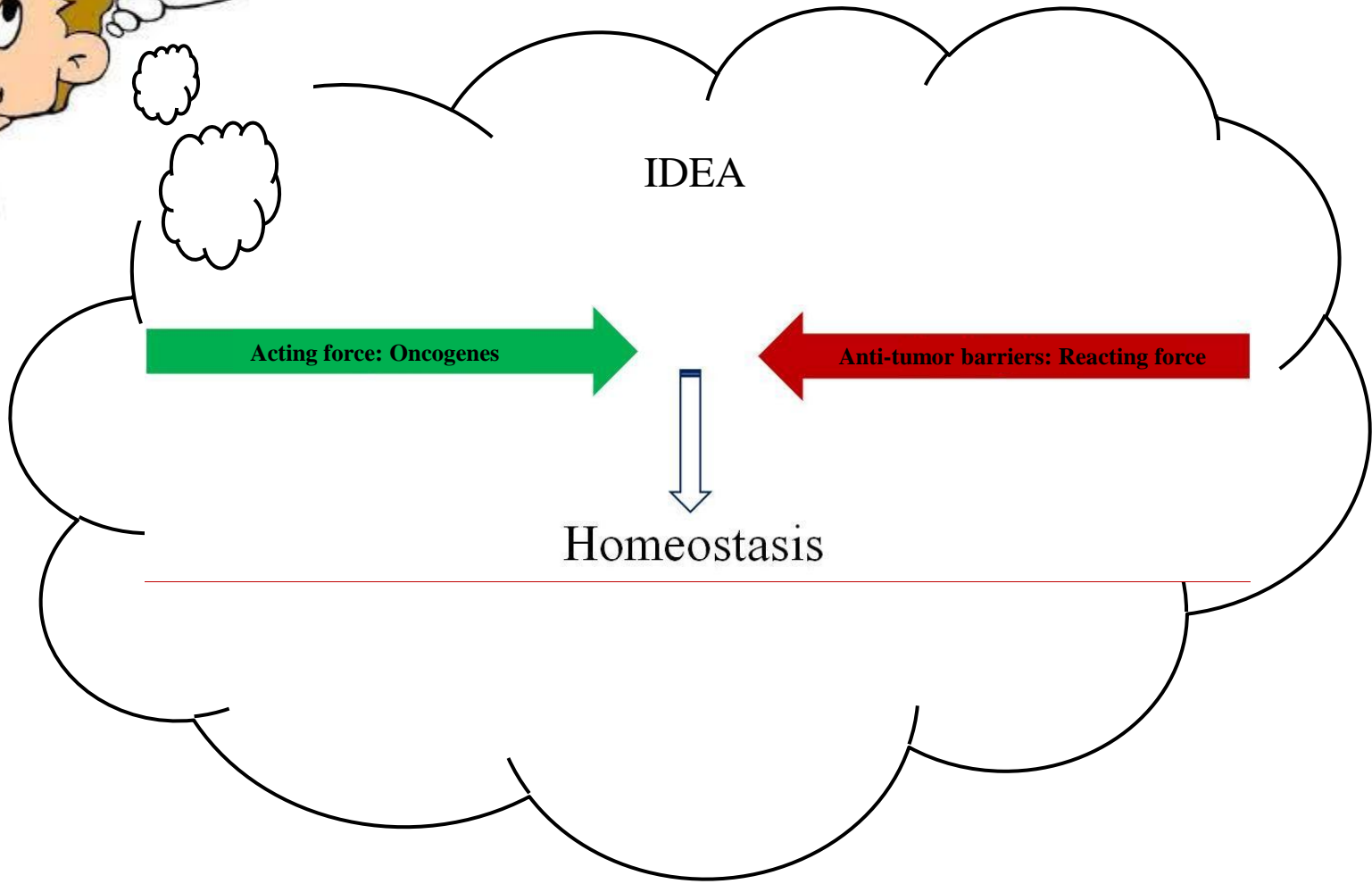


**Hallmarks of Cancer: New Dimensions**

Douglas Hanahan

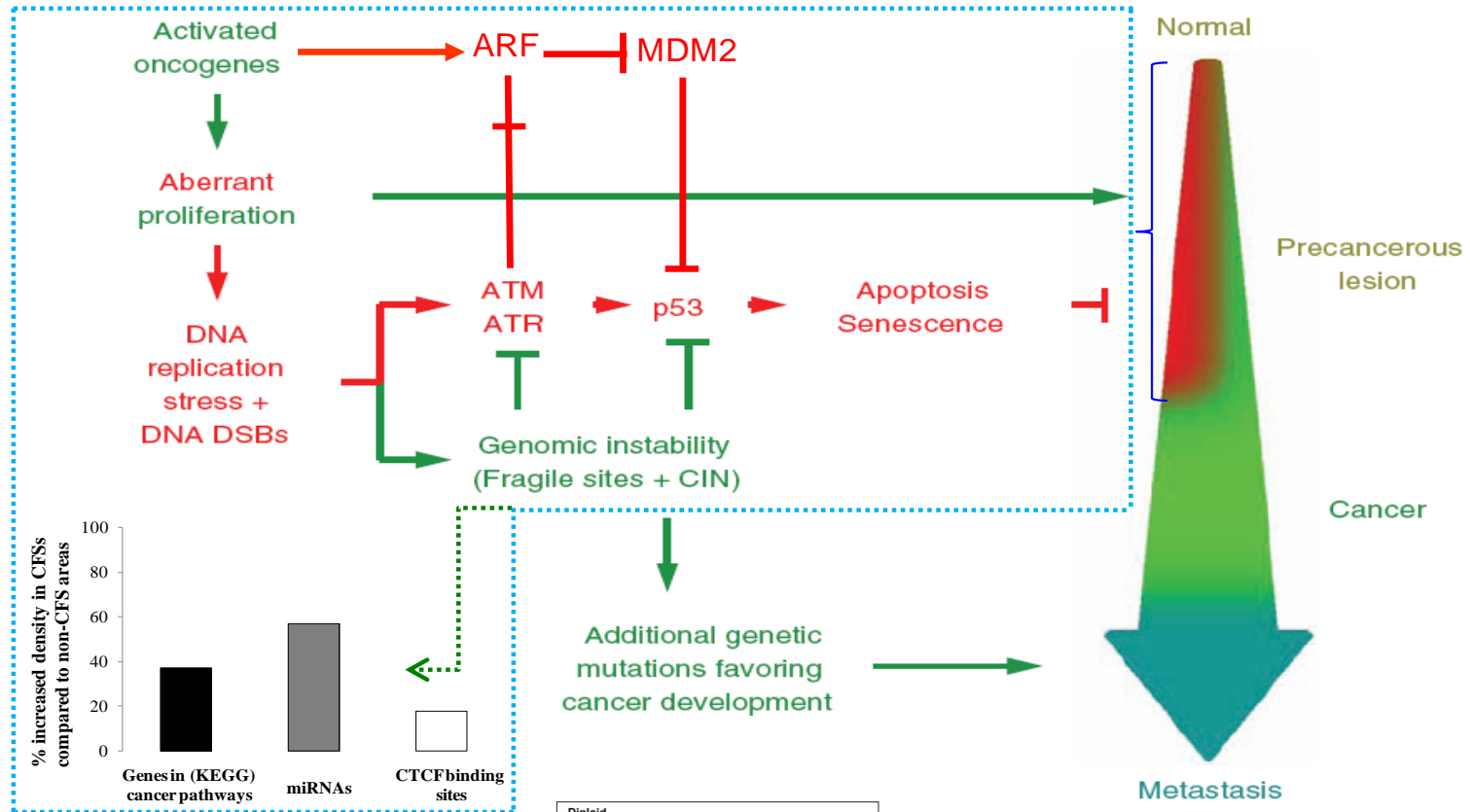


...πώς αντιδρούν τα κύτταρα στη δράση ογκογονιδίων;



# Δυναμικό μοντέλο καρκινογένεσης (Ενεργοποίηση ογκογονιδίων - oncogene induced)

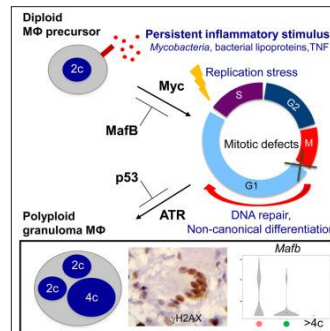
## Αντικαρκινικός φραγμός !



Cell. Mol. Life Sci. (2014) 71:4519–4544  
 DOI 10.1007/s00018-014-1717-4 Cellular and Molecular Life Sciences

MULTI-AUTHOR REVIEW

Are common fragile sites merely structural domains or highly organized “functional” units susceptible to oncogenic stress?



REVIEW

7 MARCH 2008 VOL 319 SCIENCE www.sciencemag.org

**An Oncogene-Induced DNA Damage Model for Cancer Development**

Article

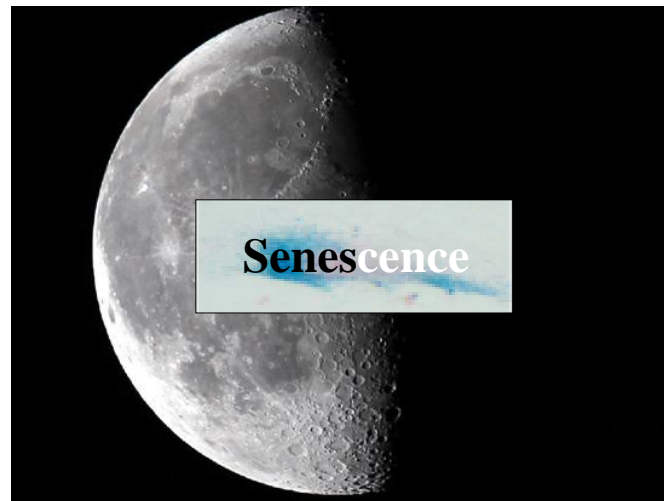
**Cell** Cell 167, 1264–1280, November 17, 2016  
**DNA Damage Signaling Instructs Polyploid Macrophage Fate in Granulomas**



**Το μοντέλο δίνει εξήγηση για την υψηλή συχνότητα p53 μεταλλάξεων στους όγκους και για το πώς γίνεται η διαφυγή από την απόπτωση.**

**Επίσης ερμηνεύει την ενεργοποίηση της κυτταρικής γήρανσης σε προκαρκινικές αλλοιώσεις .**

**Τι γίνεται όμως με τη διαφυγή από την κυτταρική γήρανση;**



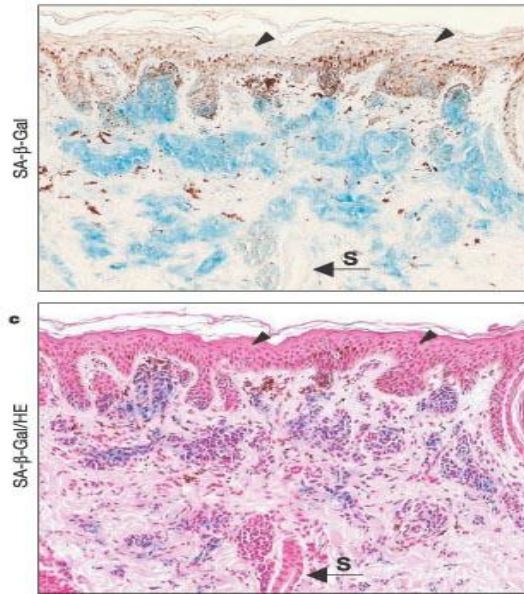
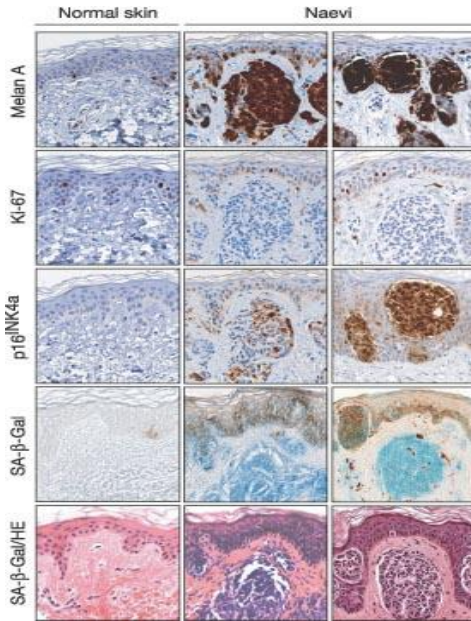
REVIEW

7 MARCH 2008 VOL 319 SCIENCE www.sciencemag.org

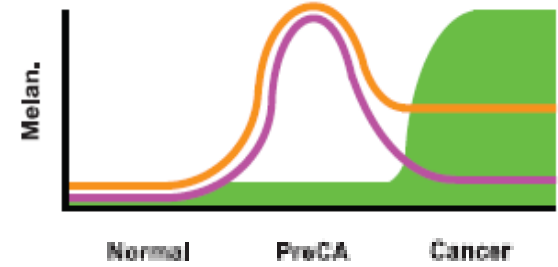
**An Oncogene-Induced DNA Damage Model for Cancer Development**

# Κυτταρική γήρανση (Καλοήθειες εξεργασίες)

## Σπίλοι

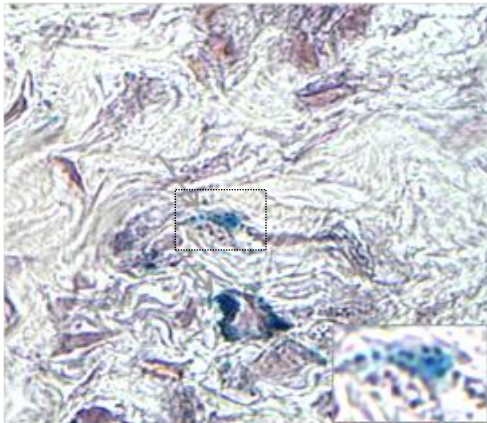


■ P.I. ■ DDR.I. ■ A./S.I.



, Science 2008

SA-β-gal /SBB stain



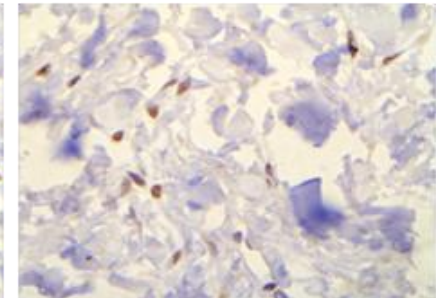
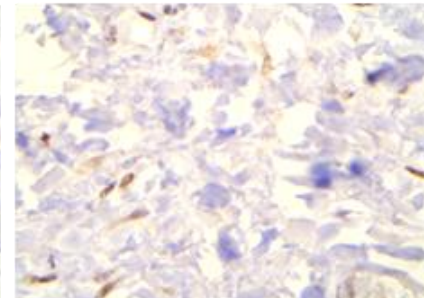
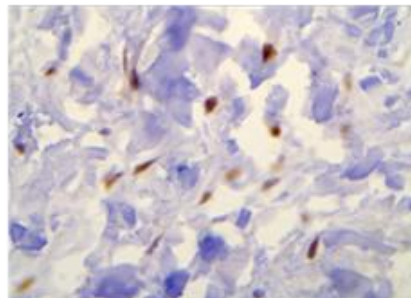
## Ινώματα Στοματικής κοιλότητας

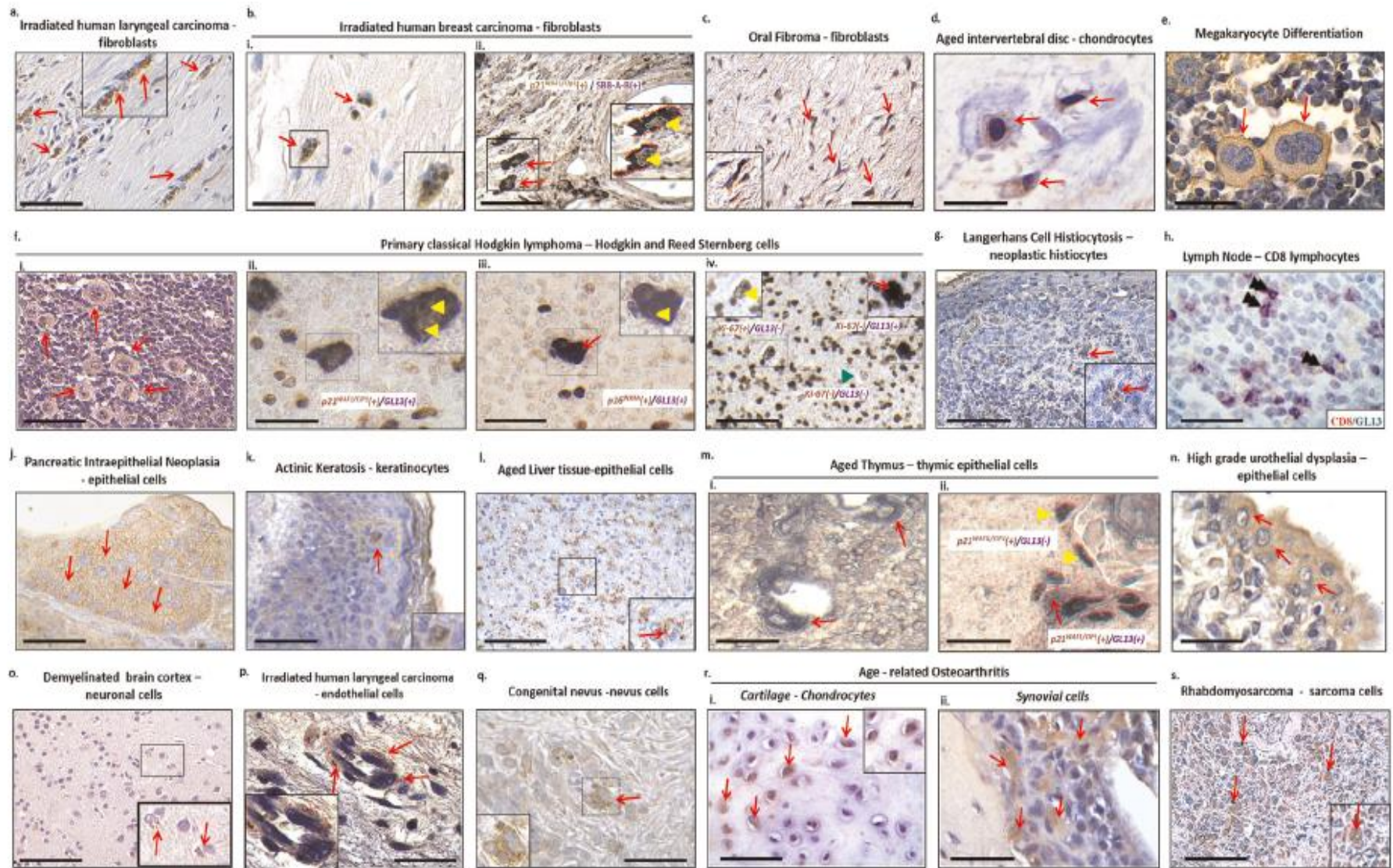
IHC

γ-H2Ax

p53

p21<sup>WAF1</sup>





Aging Cell (2016) pp1–6  
 DOI: 10.1111/ace.12545

**SHORT TAKE**

**Robust, universal biomarker assay to detect senescent cells in biological specimens**

Konstantinos Evangelou,<sup>1\*</sup> Nikolaos Lougiakis,<sup>2\*</sup> Sophia V. Rizou,<sup>1</sup> Athanasios Kotsinas,<sup>1</sup> Dimitris Klatsas,<sup>3</sup> Daniel Muñoz-Espín,<sup>4</sup> Nikolaos G. Kastrinakis,<sup>1</sup> Nicole Poulis,<sup>2</sup> Panagiotis Marakos,<sup>2</sup> Paul Townsend,<sup>5</sup> Manuel Serrano,<sup>4</sup> Jiri Bartek<sup>6,7</sup> and Vassilis G. Gorgoulis<sup>1,5,8</sup>

**Key words:** aging; biotin-linked compounds; immunohistochemistry; senescence; Sudan Black B.

Cellular senescence is a fundamental biological process involved in

nature protocols

**PROTOCOL**

<https://doi.org/10.1038/s41596-021-00505-5>

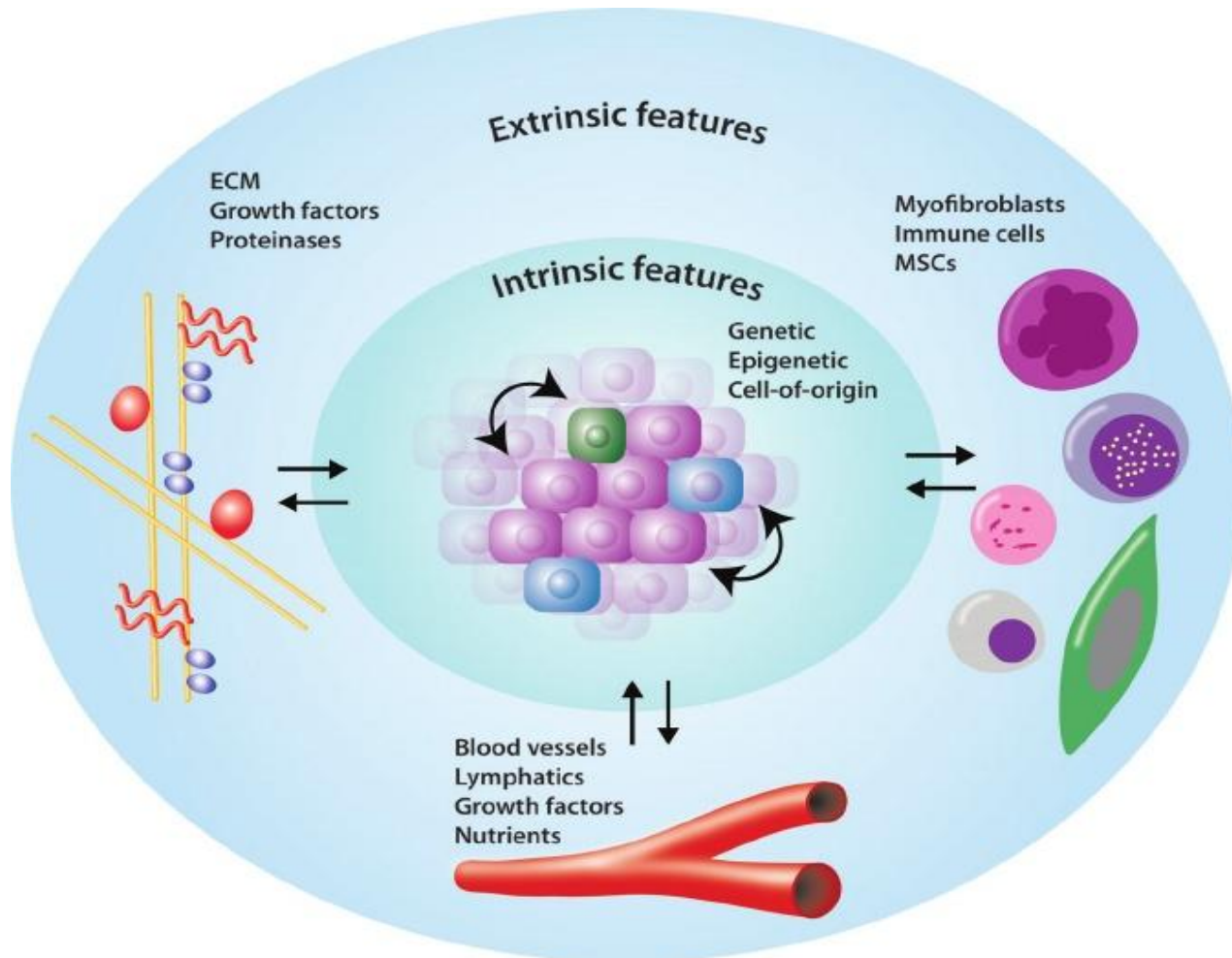
Check for updates

**Algorithmic assessment of cellular senescence in experimental and clinical specimens**

J. Kohli<sup>1,7</sup>, B. Wang<sup>1,7</sup>, S. M. Brandenburg<sup>1</sup>, N. Basisty<sup>2</sup>, K. Evangelou<sup>3</sup>, M. Varela-Eirin<sup>1</sup>, J. Campisi<sup>1,2</sup>, B. Schilling<sup>2</sup>, V. Gorgoulis<sup>3,4,5,6,8</sup> and M. Demaria<sup>1,8</sup>

# Μικροπεριβάλλον των όγκων, απόπτωση και κυτταρική γήρανση

Τα σήματα που επάγουν απόπτωση ή κυτταρική γήρανση μπορεί να εκπορεύονται από ποικίλα στοιχεία του μικροπεριβάλλοντος του όγκου όπως ινοβλάστες, ενδοθήλια κ.α

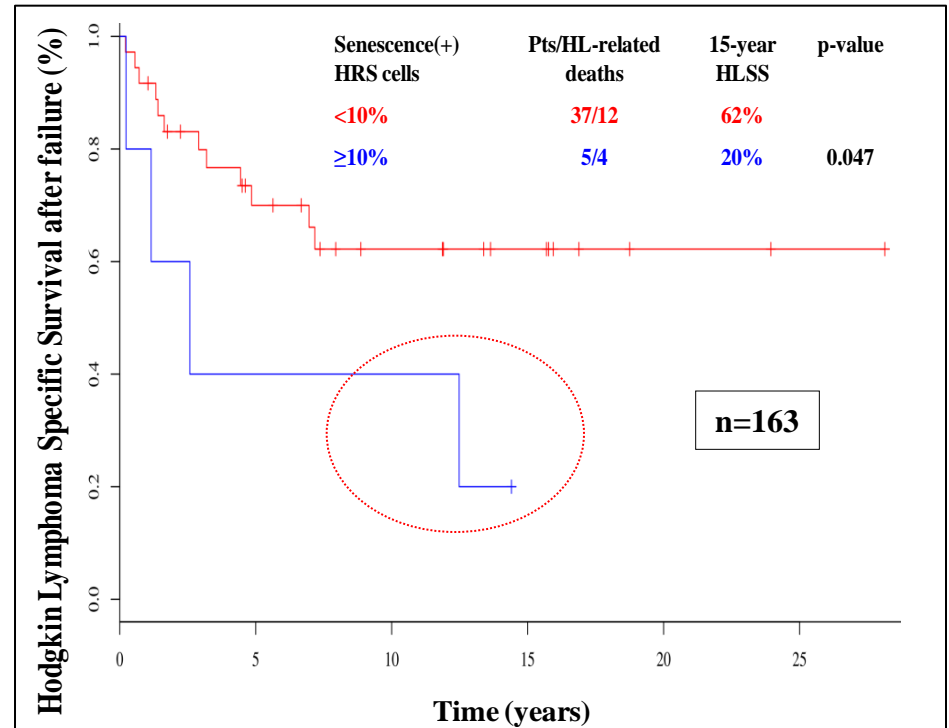
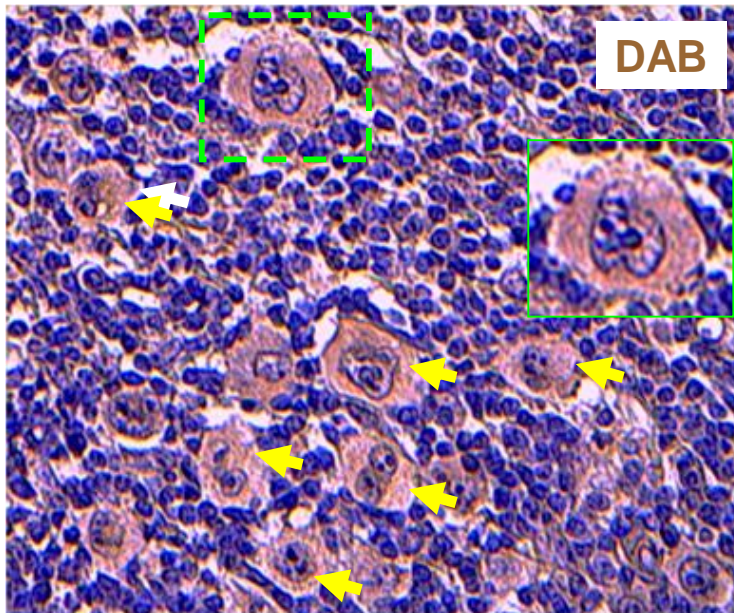


# Παρουσία γηρασμένων κυττάρων σε ανθρώπινες κακοήθειες

## Προγνωστική αξία - Κλινική σημασία

Hodgkin lymphoma: **The first malignant clinical entity**

SenTraGor™ Staining (+ HRS Cells)



**Υψηλό ποσοστό γηρασμένων HRS σε πρωτοπαθή HLs, τα καθιστά ανθεκτικά στη χημειοθεραπεία**

**Εξάλειψη γηρασμένων HRS συμπληρωματικά της χημειοθεραπείας?**



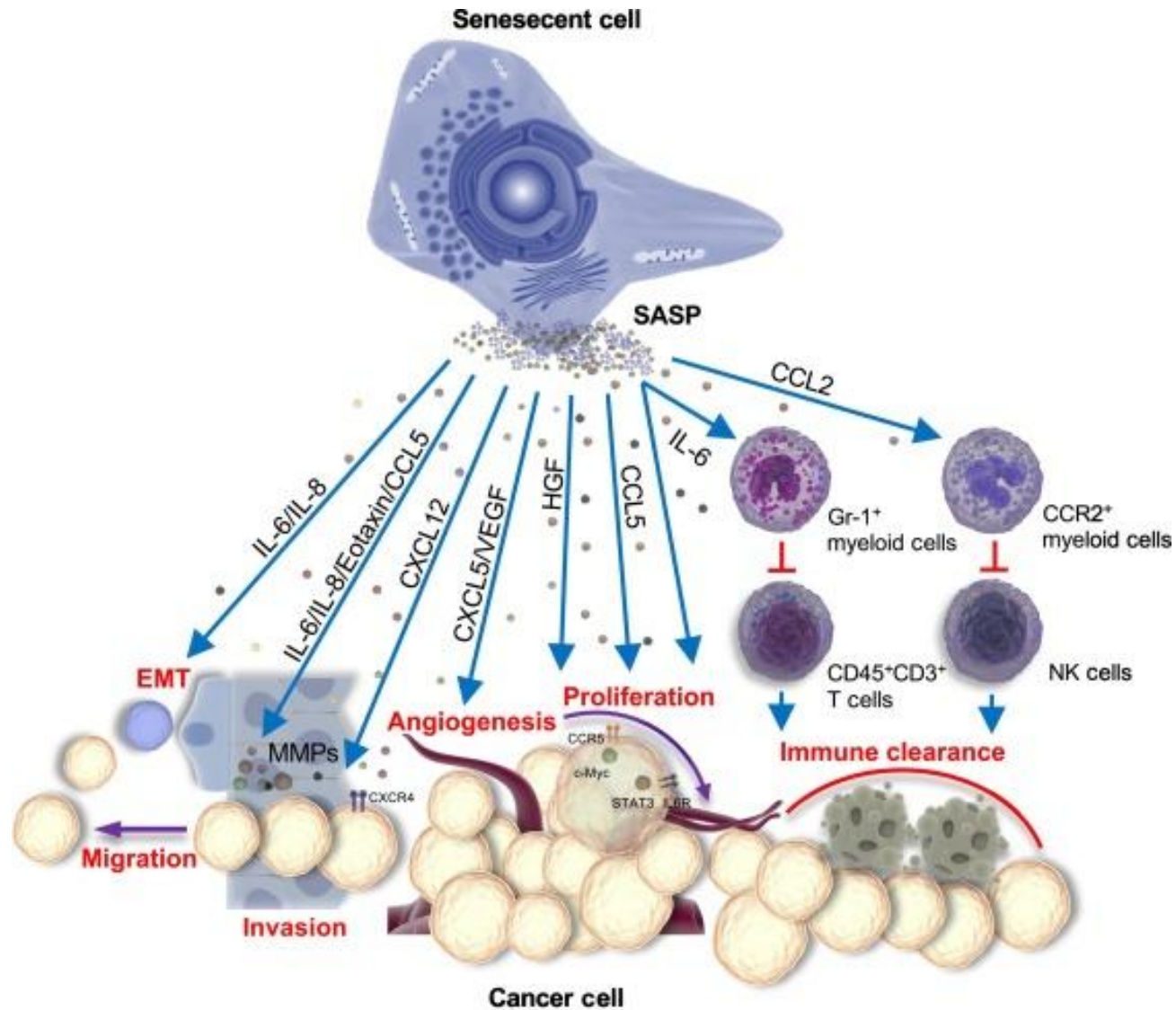
Contents lists available at ScienceDirect

Pharmacology and Therapeutics

journal homepage: [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)

Senescence and senotherapeutics: a new field in cancer therapy

# Αυτοκρινής/Παρακρινής δράση και SASP



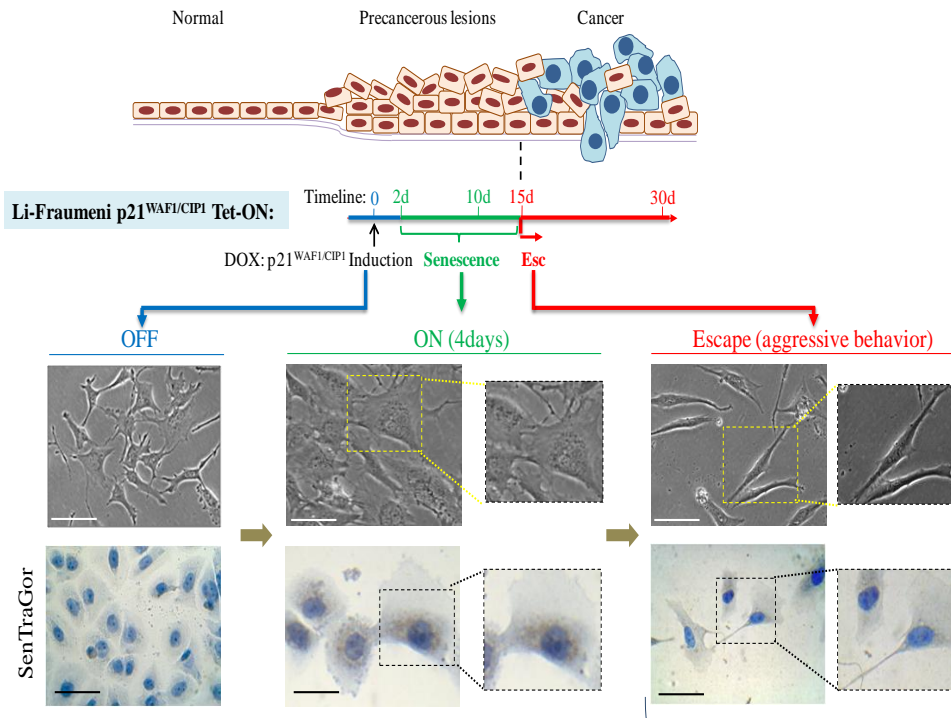
Review

Senescent Cells in Cancer Therapy:  
Friends or Foes?

# Υφίσταται η «διαφυγή» από την κυτταρική γήρανση?

-Πρόσφατα παρατηρήσαμε το φαινόμενο της «διαφυγής» σε p53-αρνητικό περιβάλλον

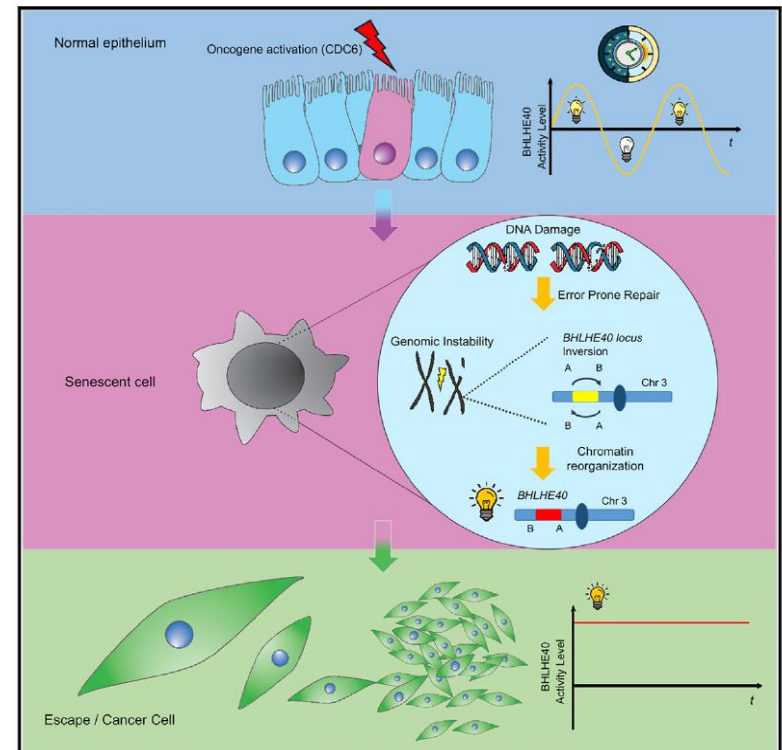
-Θα μπορούσε η «διαφυγή» να λάβει χώρα σε ένα φυσιολογικό επιθηλιακό σύστημα με ακέραιο p53?



Nature Cell Biology 2016  
Genome Biology 2018

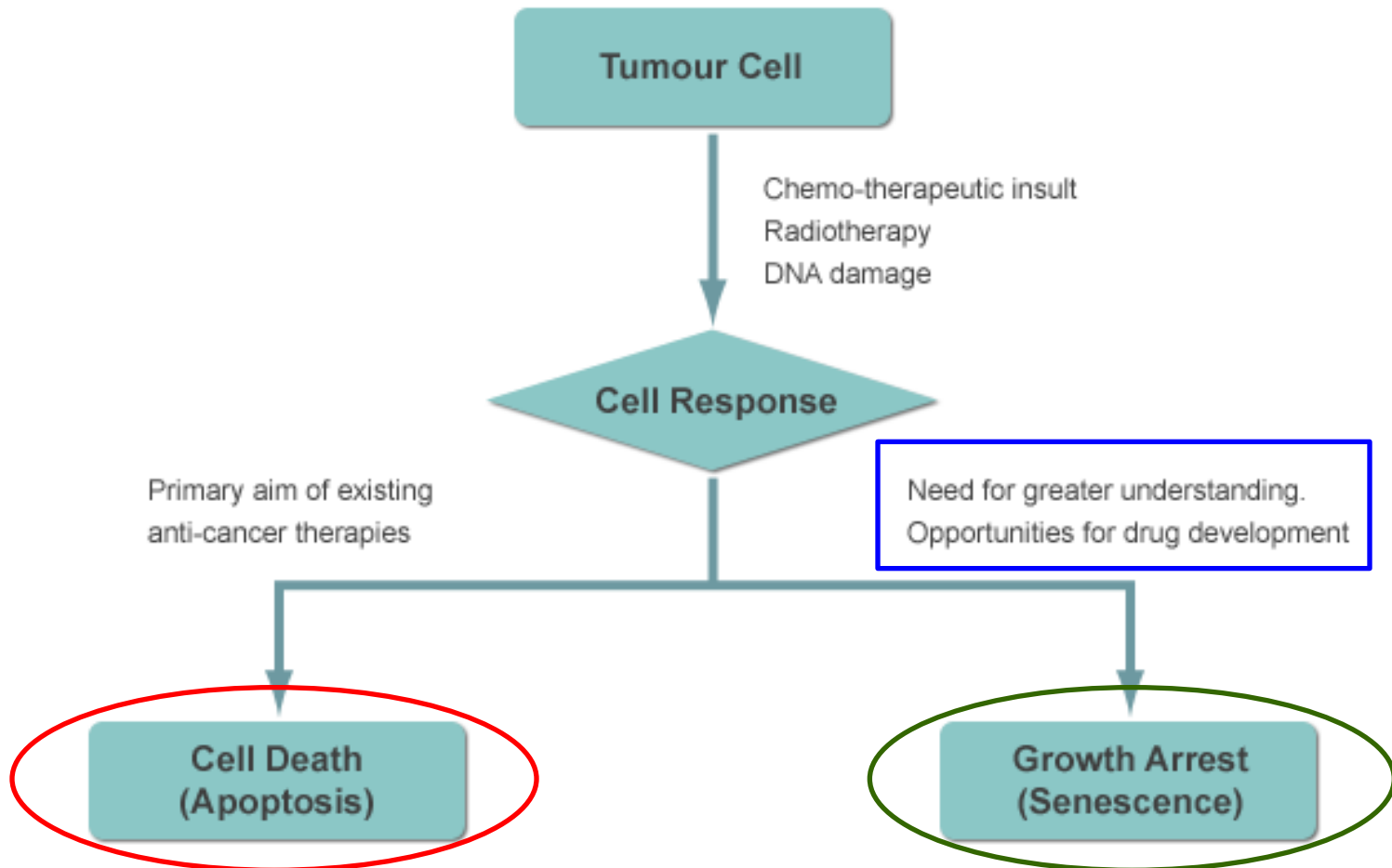
## Molecular Cell

A recurrent chromosomal inversion suffices for driving escape from oncogene-induced senescence via subTAD reorganization



# Απόπτωση – Κυτ. Γήρανση και κλασσικές αντι-νεοπλασματικές θεραπείες

- Επαγωγή απόπτωσης και φαινοτύπου γήρανσης μετά από θεραπεία
- Εξάλειψη ή ανάσχεση της αύξησης του όγκου
- Καθοριστικός παράγοντας ανταπόκρισης- αποτυχίας θεραπευτικών σχημάτων
- Αποφυγή άσκοπης χρήσης θεραπειών και επακόλουθων παρενεργειών

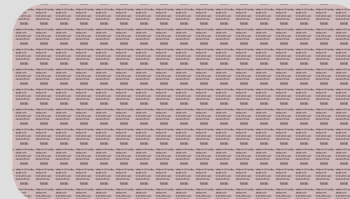
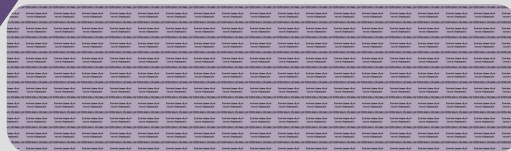
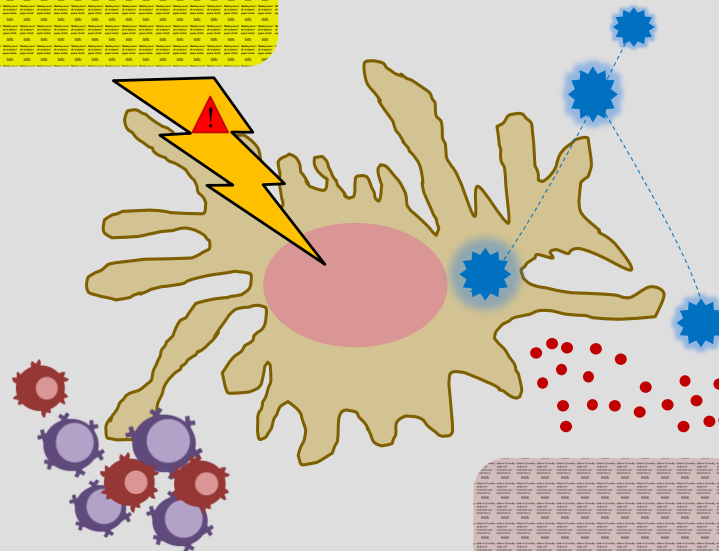
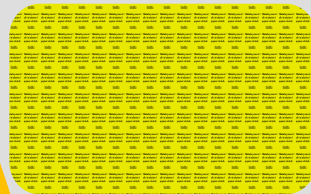




# Σενοθεραπευτικοί παράγοντες (Senotherapeutics)

- **Kinase inhibitors**  
(Dasatinib)
- **Anti-oxidants**  
(Quercetin, Fisetin)
- **BCL-2 inhibitors**  
(Navitoclax, A1331852, A1155463, ABT-737)
- **Mitochondrially targeted drugs**  
(Mitocans, MitoTam)
- **HSP90 inhibitors**  
(Geldanamycin, tanespimycin, alvespimycin)
- **FOXO4-p53 interaction inhibitors**  
(DRI peptide)
- **Alkaloids**  
(Piperlongumine)
- **HDAC inhibitors**  
(Panobinostat-Farydak®)
- **Glycolysis inhibitors**  
(2-deoxy-D-glucose)
- **CGs**
- **ATM protein inhibitors**

- CD4+ T cells, macrophages, NK cells
- CAR T cells
- Polyinosinic–polycytidylic acid
- KLRG1 or CD57
- DPP4, oxidized vimentin

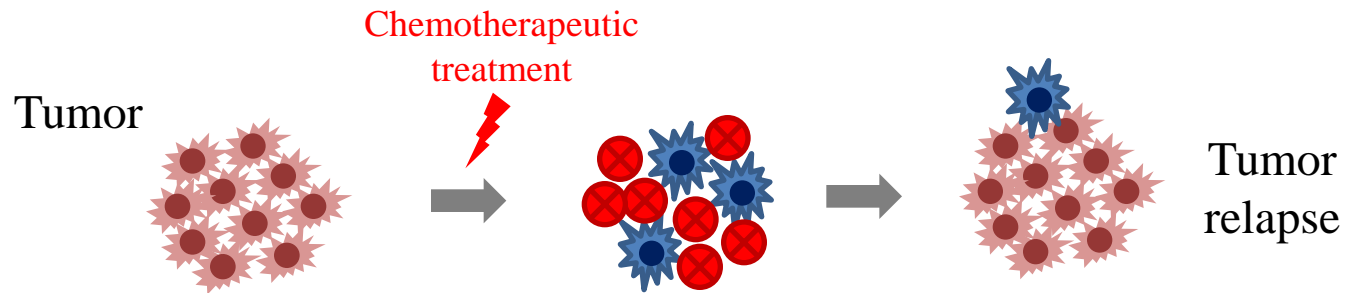


- **GosNPs**
- **GalNPs**
- **MoS2 NPs**
- **nanoMIPs**
- **CaCO3+rapamycin NPs**
- **CD9-Lac/CaCO3 NPs**

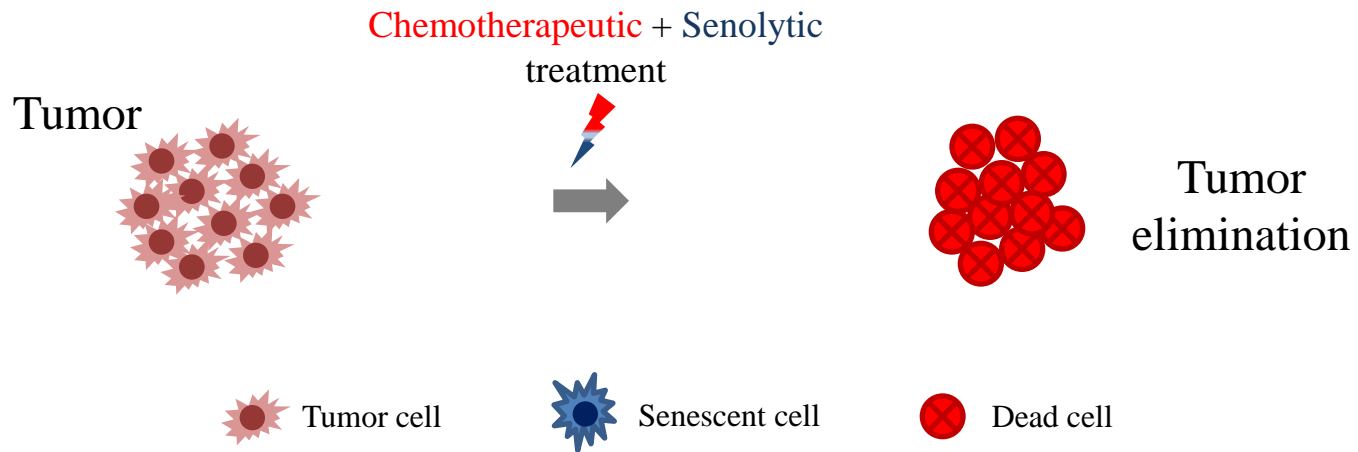
- **Flavonoids**  
(Apigenin, wogonin, kaempferol)
- **mTOR inhibitors**  
(Rapamycin, everolimus, temsirolimus, deforolimus)
- **Other MAPK inhibitors**  
*Targeting p38*  
(SB203580, UR-13756, BIRB 796, ginsenoside F1/ginsenoside Rg1)  
*Targeting MAPKAPK2*  
(PF-3644022 and MK2.III)
- **Polyphenols**  
(Resveratrol)
- **Metformin**
- **Nutlins**
- **Mdm2 inhibitors**  
(MI63)
- **JAK-STAT blockers**  
(Ruxolitinib, Jakafi®),
- **PTBP1**
- **Glucocorticoids**
- **Other molecules**  
(Loperamide, niguldipine, dopamine, serotonin)
- **Monoclonal antibodies**  
(canakinumab)

# Τροποποίηση αντικαρκινικών θεραπευτικών στρατηγικών

## a. Καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση



## b. Αναθεωρημένη θεραπευτική προσέγγιση



**Σας  
ευχαριστώ!**



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών  
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —