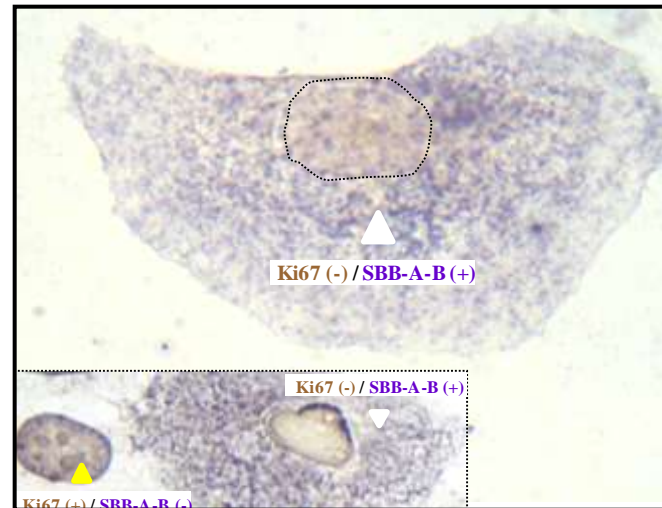




Ομάδα Μοριακής Καρκινογένεσης
Εργαστήριο Ιστολογίας και Εμβρυολογίας
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Διευθυντής: Καθ. Βασίλης Γοργούλης

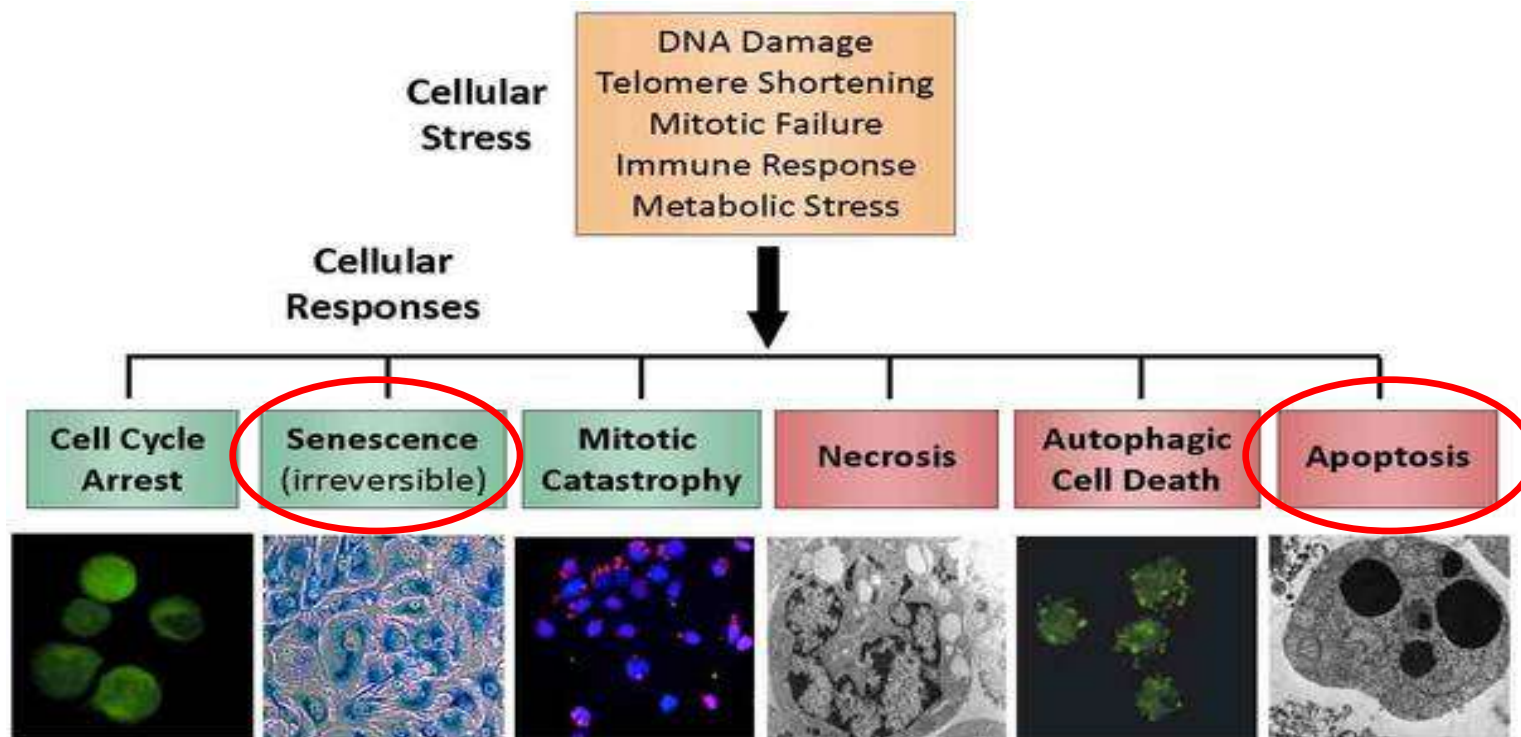
Απόπτωση - Κυτταρική Γήρανση και Καρκίνος



Ευαγγέλου Κων/νος
Ομάδα Μοριακής Καρκινογένεσης

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



Κατά την διάρκεια της εξέλιξης των πολυκύτταρων οργανισμών αναπτύχθηκαν μηχανισμοί, με στόχο:

- Ρύθμιση του αριθμού και του μεγέθους των κυττάρων
- Συντονισμό δημιουργίας νέων κυττάρων
- Διαφορετικότητα ως προς τη δομή και λειτουργία κυττάρων
- Εξάλειψη πλεοναζόντων ή «προβληματικών» κυττάρων

**Πολλαπλασιασμός
(κυτταρικός κύκλος)**

Διαφοροποίηση

**Προγραμματισμένος
Κυτταρικός θάνατος**



Ομοιοστασία

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 χαοτική κυτταρική καταστροφή)

Απόπτωση - Κυτταρική Γήρανση

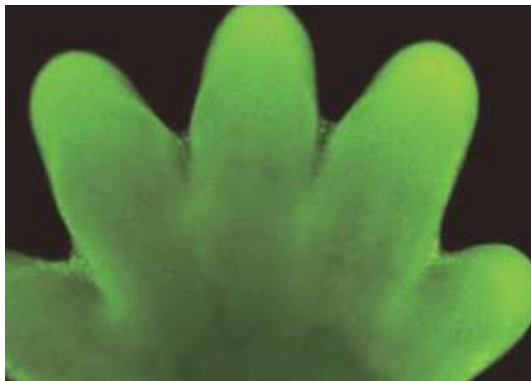
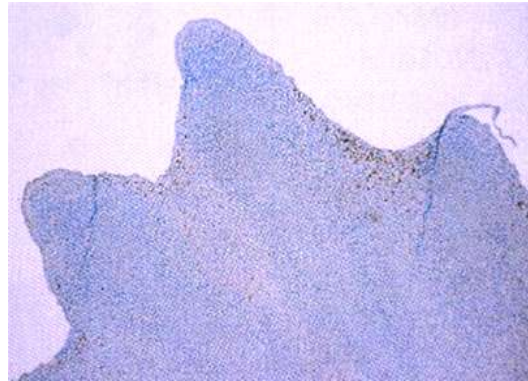
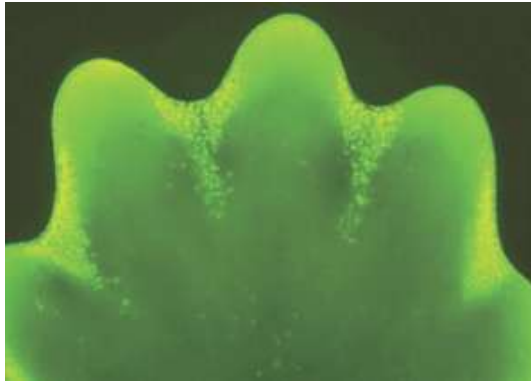
- Ομοιοστασία του οργανισμού – αυτόνομοι κυτταρικοί μηχανισμοί άμυνας
- Γενετικά καθορισμένες λειτουργίες (όχι τυχαίες- μοριακά μονοπάτια)
- Κοινά σηματοδοτικά μονοπάτια (πχ p53)
- Ανάπτυξη του οργανισμού και ενήλικη ζωή
- Φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις

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



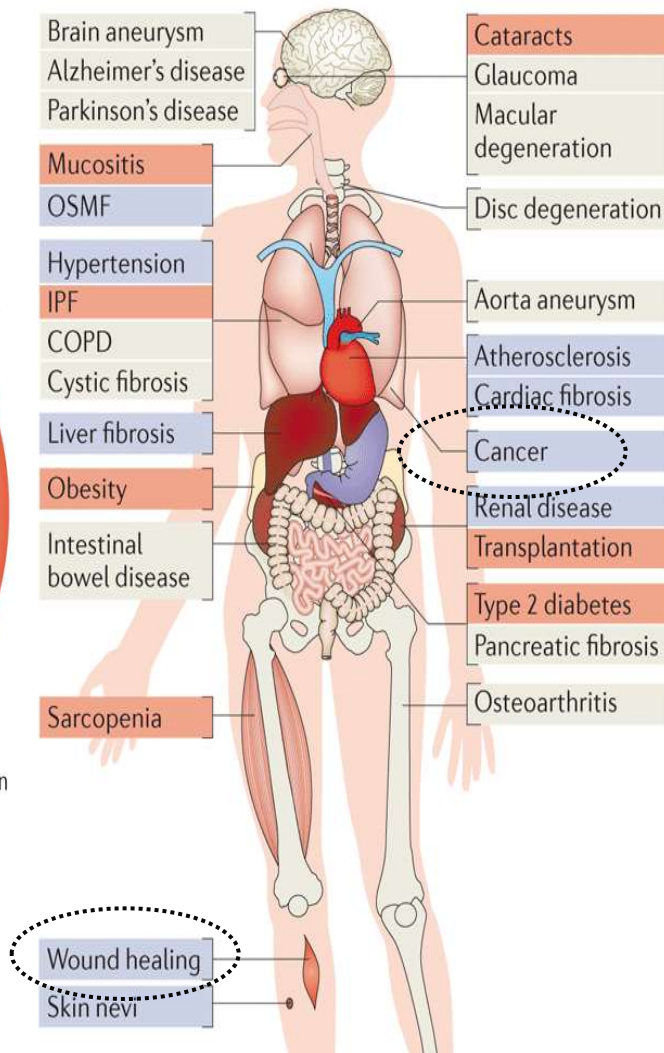
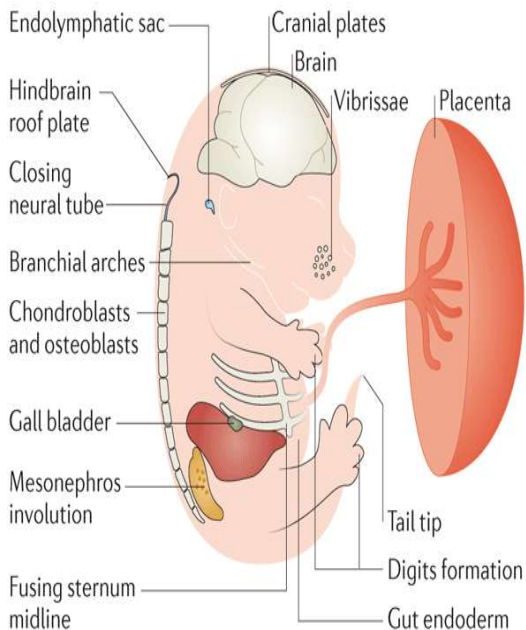
- Η εξάλειψη της ουράς στο ανθρώπινο έμβryo γίνεται με απόπτωση



Κυτταρική γήρανση

Ενήλικη ζωή - Φυσιολογικές/ Παθολογικές Καταστάσεις

Εμβρυϊκή ανάπτυξη



Γενετικά Σύνδρομα

Σύνδρομο Werner



Σύνδρομο πρόωρης γήρανσης (Hutchinson-Gilford)



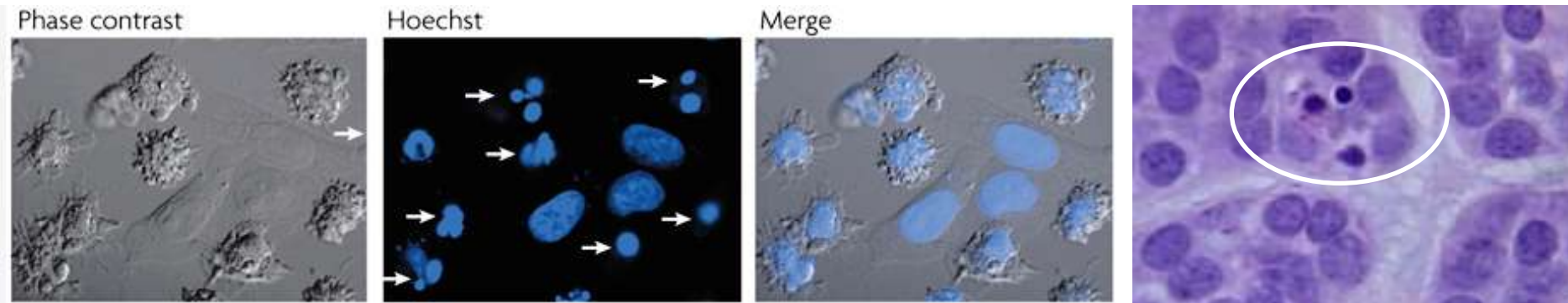
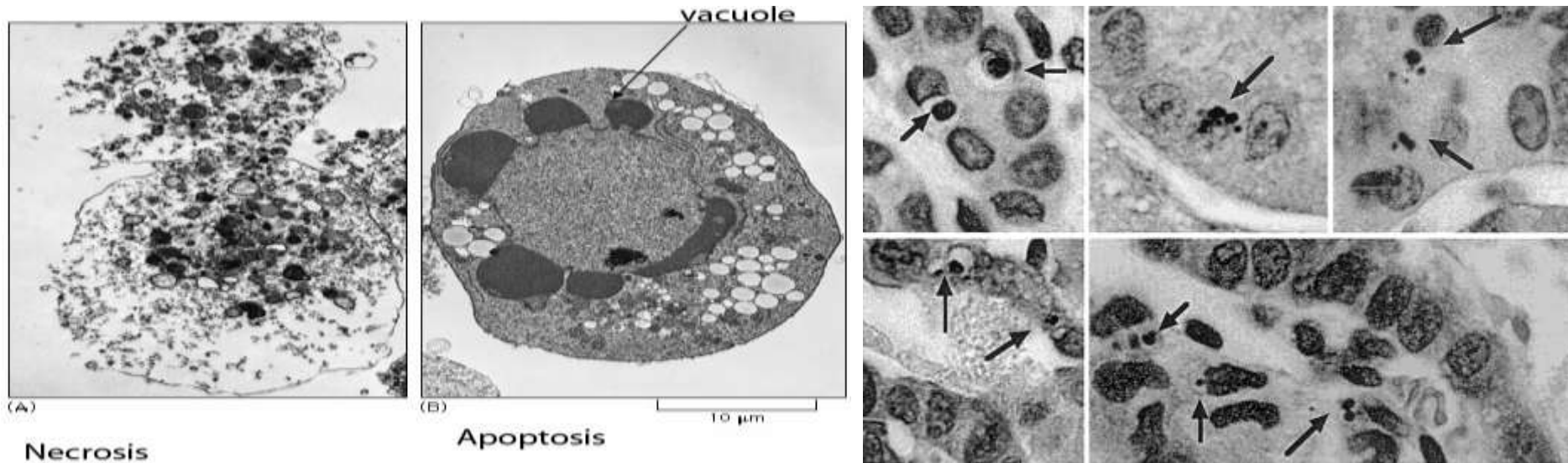
Απόπτωση

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



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
- τη διατήρηση της ομοιόστασης στον ώριμο οργανισμό
- την ωρίμανση των κυτταρικών πληθυσμών
 - του αιμοποιητικού συστήματος
 - του ανοσοποιητικού συστήματος
- την καταστολή της κακοήθους εξαλλαγής

Διαφορές

Χαρακτηριστικά	Απόπτωση	Νέκρωση
Ερεθίσματα	Φυσιολογικά	Παθολογική βλάβη
Προσβολή	Μονήρη κύτταρα	Ομάδες κυττάρων
Αναστρέψιμη	Όχι (μετά τις μορφολογικές αλλαγές)	Ναι (μέχρι ενός σημείου)
Συνδέσεις των κυττάρων μεταξύ τους και με τη βασική μεμβράνη	Χάνονται στα αρχικά κύτταρα	Χάνονται στα τελικά κύτταρα
Κυτταροπλασματικά οργανίδια	Διογκώνονται στα τελικά στάδια	Διογκώνονται στα αρχικά στάδια
Απελευθέρωση ενζύμων από τα λυσοσώματα	Δεν παρατηρείται	Παρατηρείται
Πυρήνας	Συρρίκνωση και αποδόμηση (καρυόρρηξη)	Εξαφάνιση (καρυόλυση)
Χρωματίνη	Συμπύκνωση σε μάζες ομογενούς πυκνότητας	Συγκέντρωση σε μάζες ασαφούς περιγράμματος
Αποδόμηση του DNA	Διανουκλεοσωματική	Τυχαίας κατανομής
Κύτταρο	Συρρίκνωση-σχηματισμός αποπτωτικών σωμάτων	Διόγκωση και διάσπαση
Φαγοκυττάρωση	Ναι	Όχι
Εξιδρωματική φλεγμονή	Όχι	Ναι
Σχηματισμός ουλής	Όχι	Ναι

Απόπτωση

Μορφολογικά χαρακτηριστικά

Πρώιμη φάση

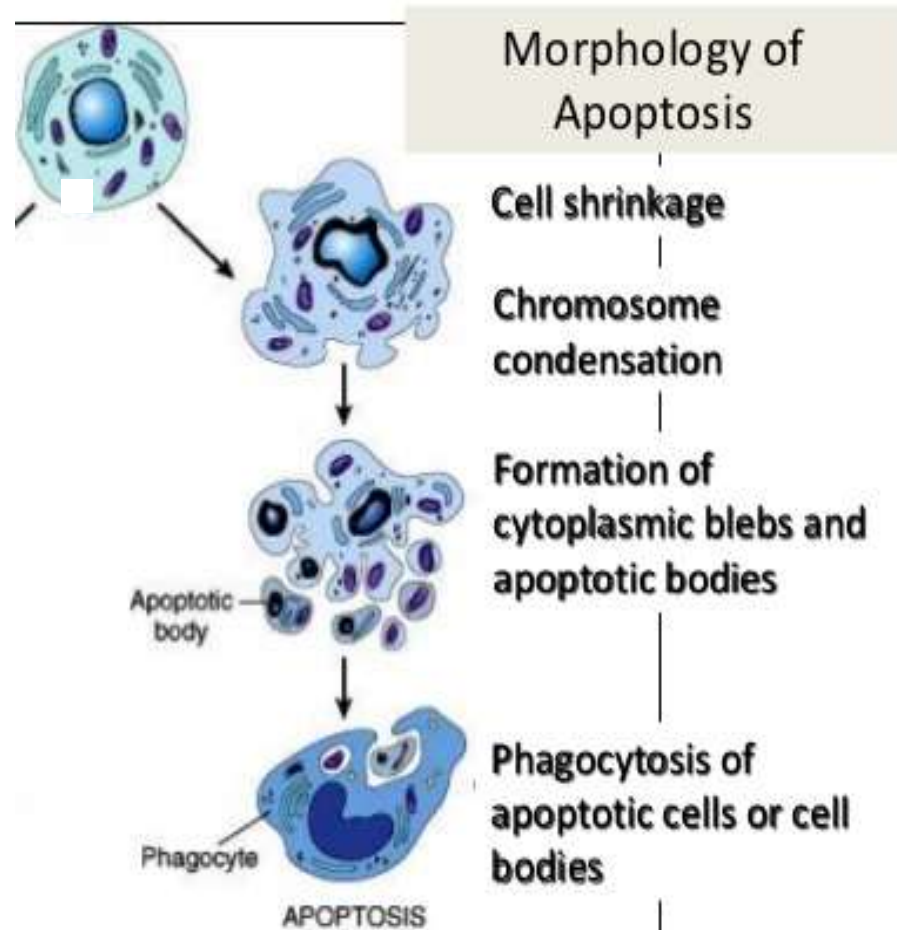
- Πύκνωση χρωματίνης
- Πυρηνική αποδόμηση
- Συρρίκνωση πυρήνα

Μέση φάση

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

Όψιμη φάση

- Φαγοκυττάρωση



Απόπτωση

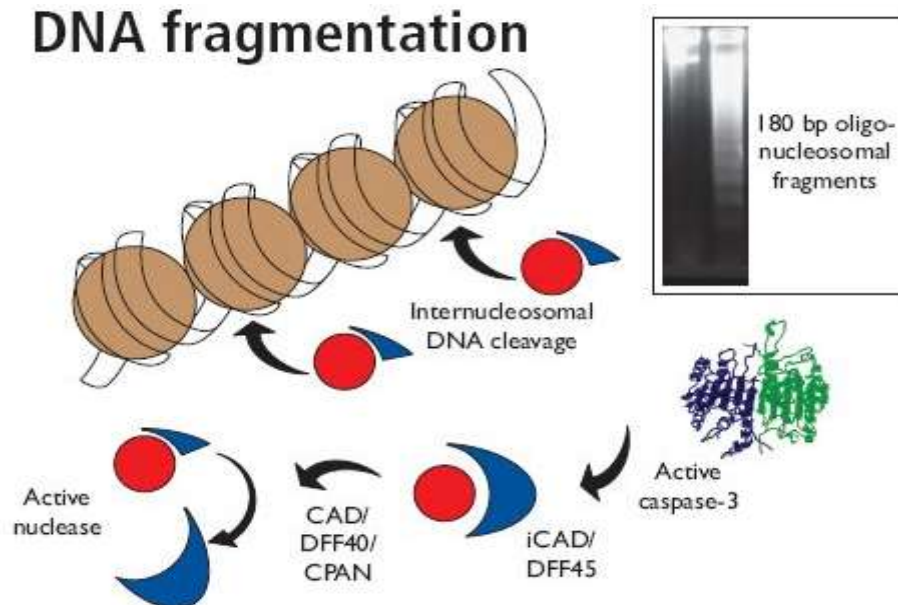
Βιοχημικά χαρακτηριστικά

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)

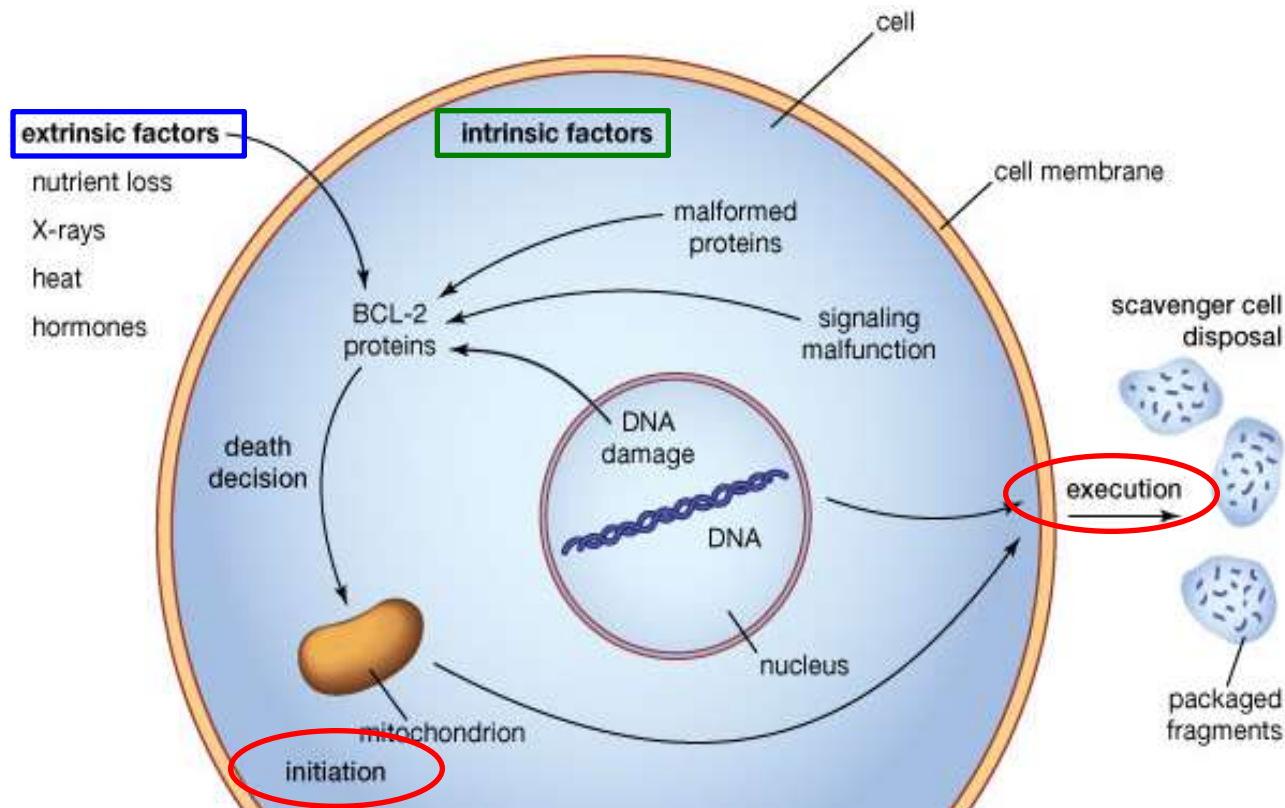


Απόπτωση

Λειτουργικές φάσεις – Παράγοντες ενεργοποίησης

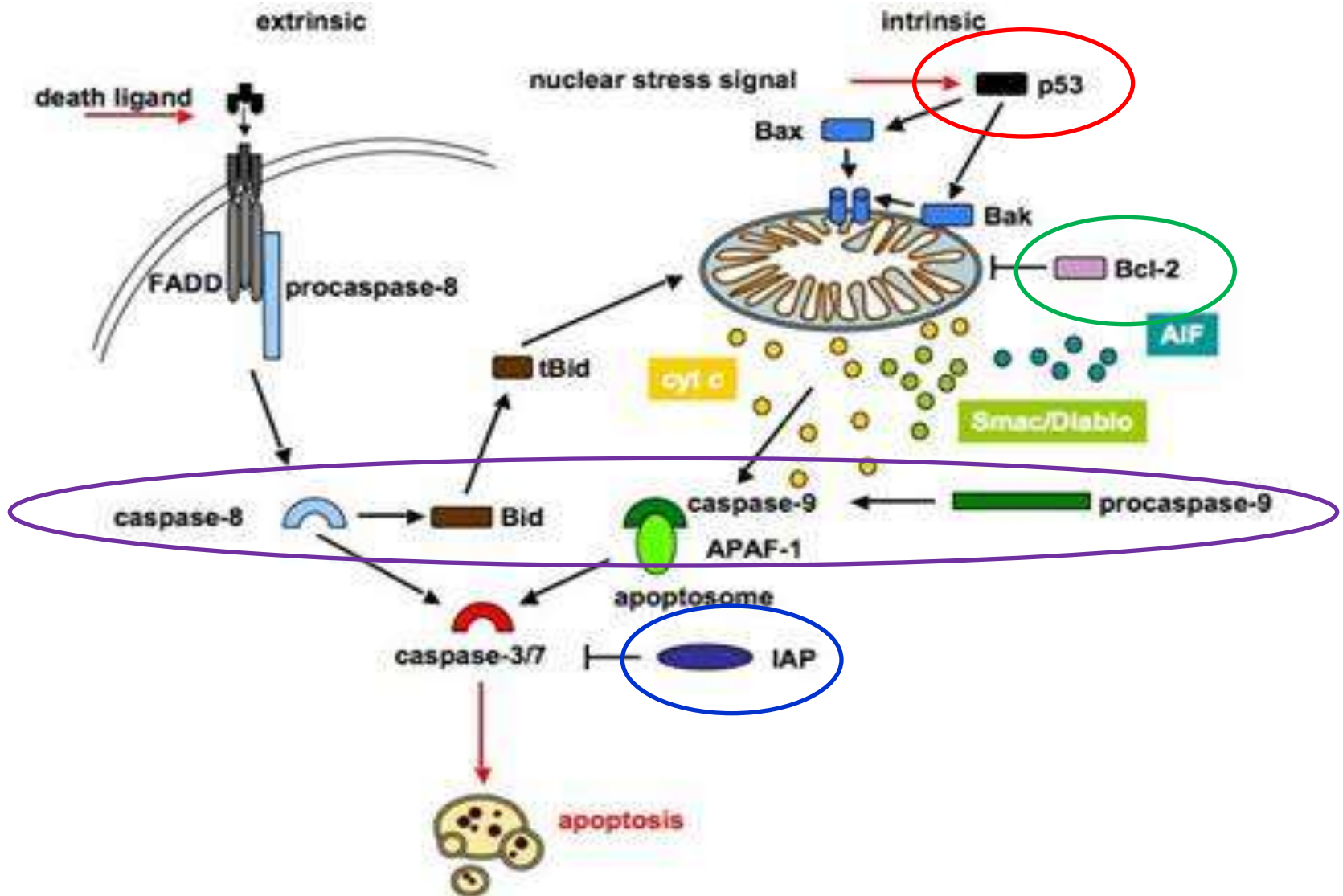
- Φάση έναρξης - ενεργοποίησης
 - απόκριση σε ερεθίσματα θανάτου
 - ενεργοποίηση υποδοχέων / διμερισμός πρωτεϊνών της οικογένειας Bcl-2
 - απελευθέρωση κυτοχρώματος c
 - **ενεργοποίηση κασπασών έναρξης**

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

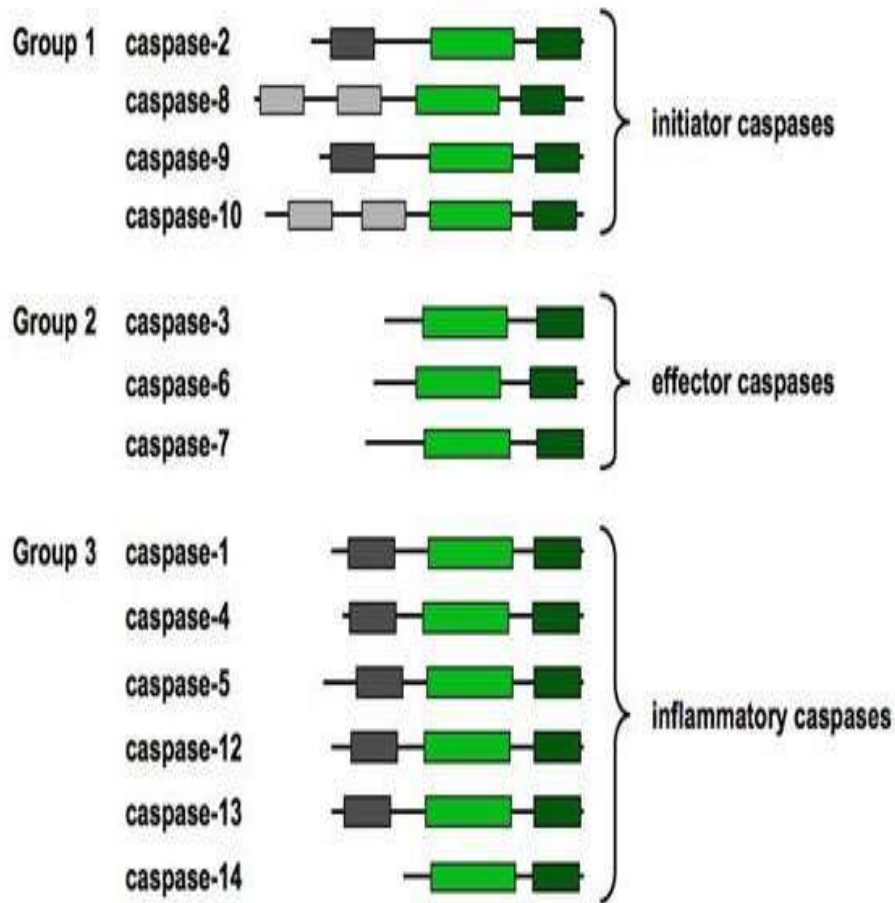


Απόπτωση

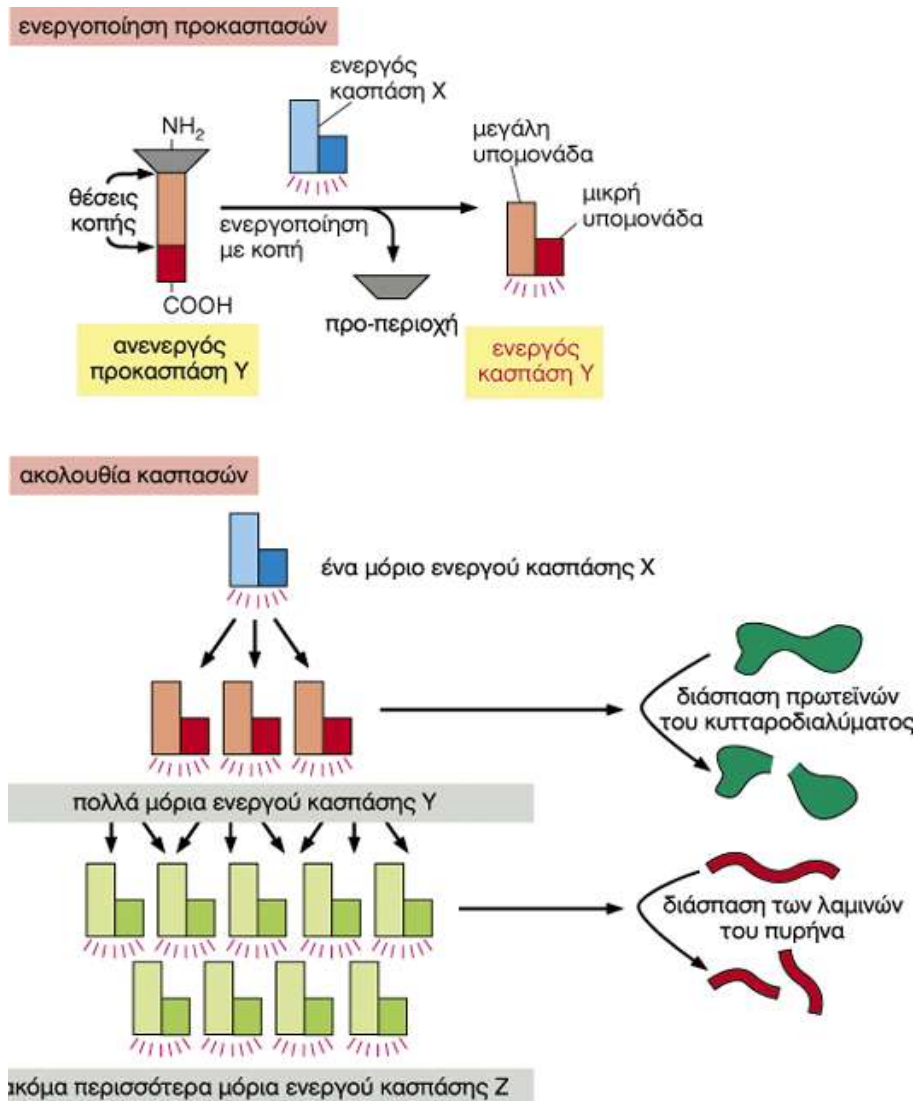
Ρυθμιστικές πρωτεΐνες



Κασπάσες (Caspases-cysteine aspartyl-specific proteases)



■ CARD ■ DED ■ large subunit ■ small subunit



Οικογένεια Bcl-2 πρωτεϊνών

Anti-apoptotic BCL-2 proteins

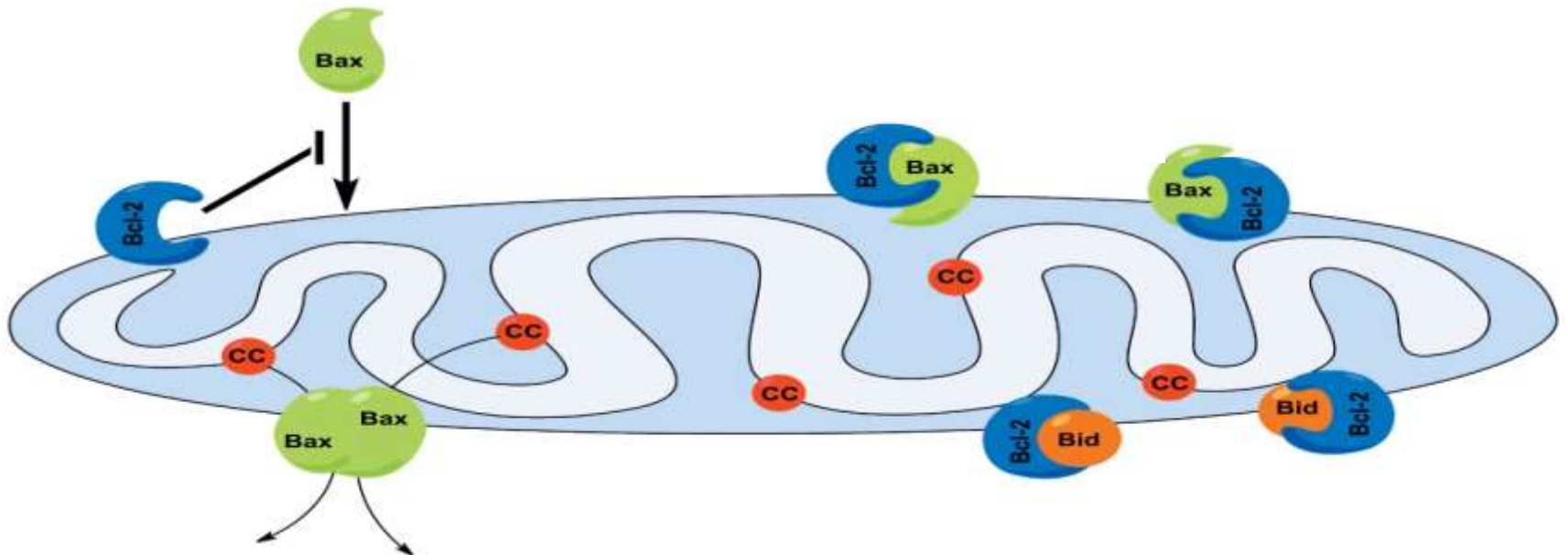


Pro-apoptotic BCL-2 proteins

'Effectors'

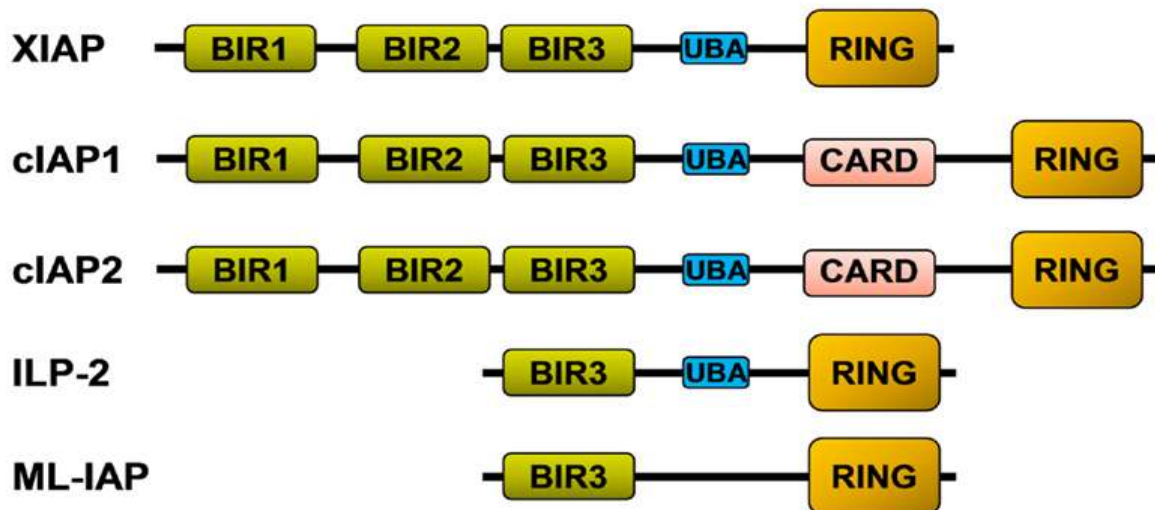


'BH3-only'



Οικογένεια IAP πρωτεϊνών

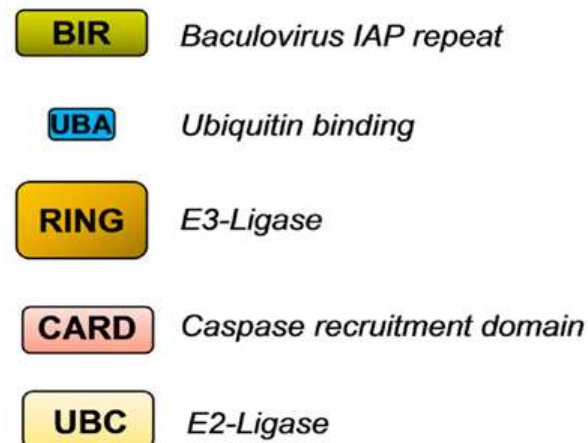
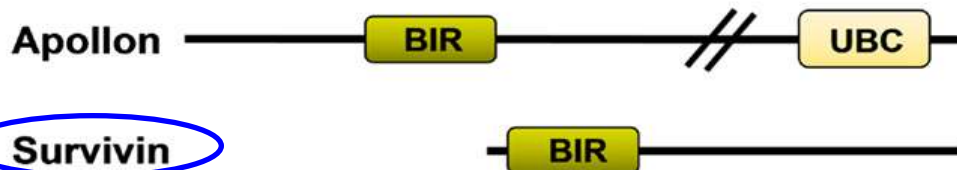
Class 1:



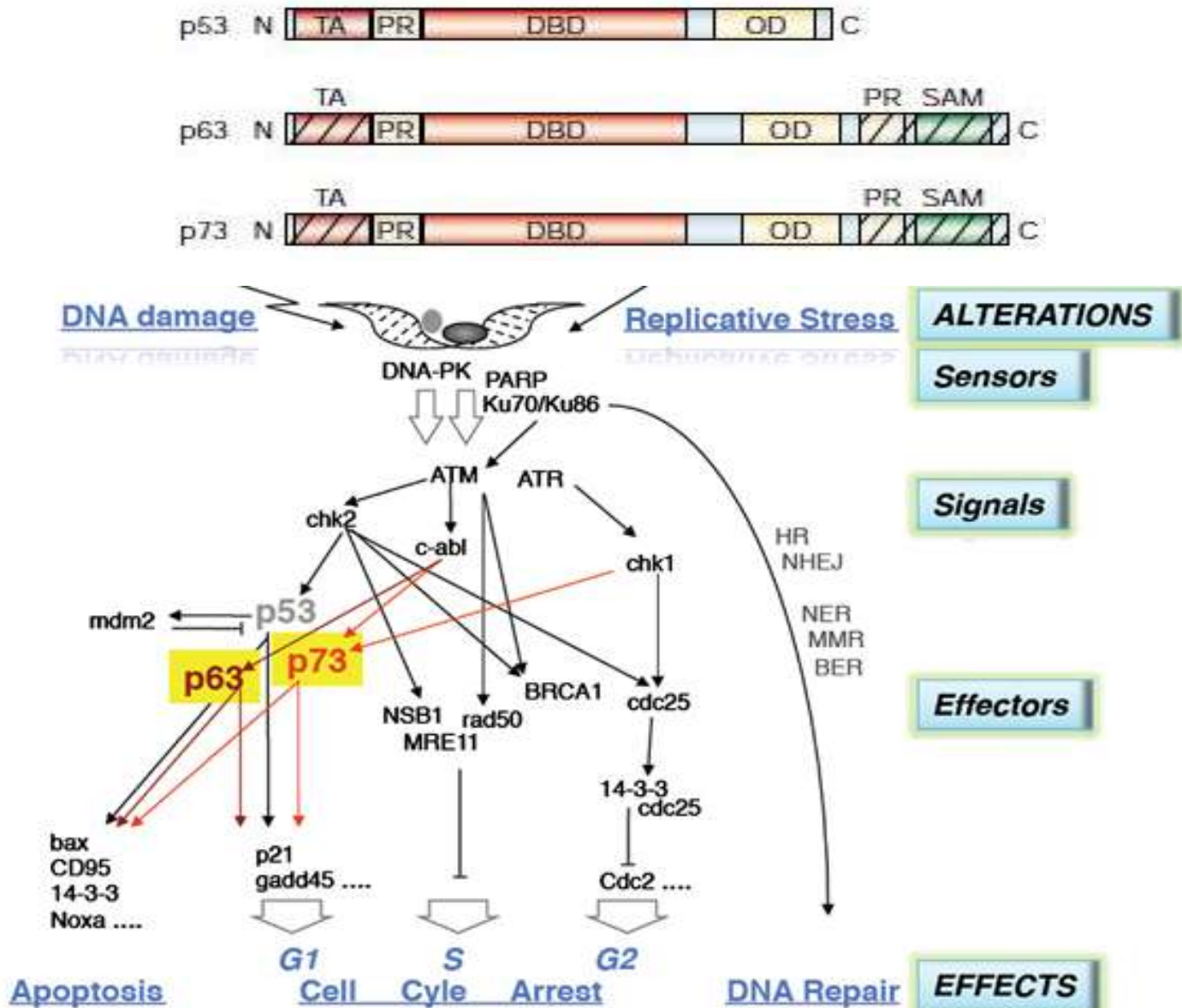
Class 2:



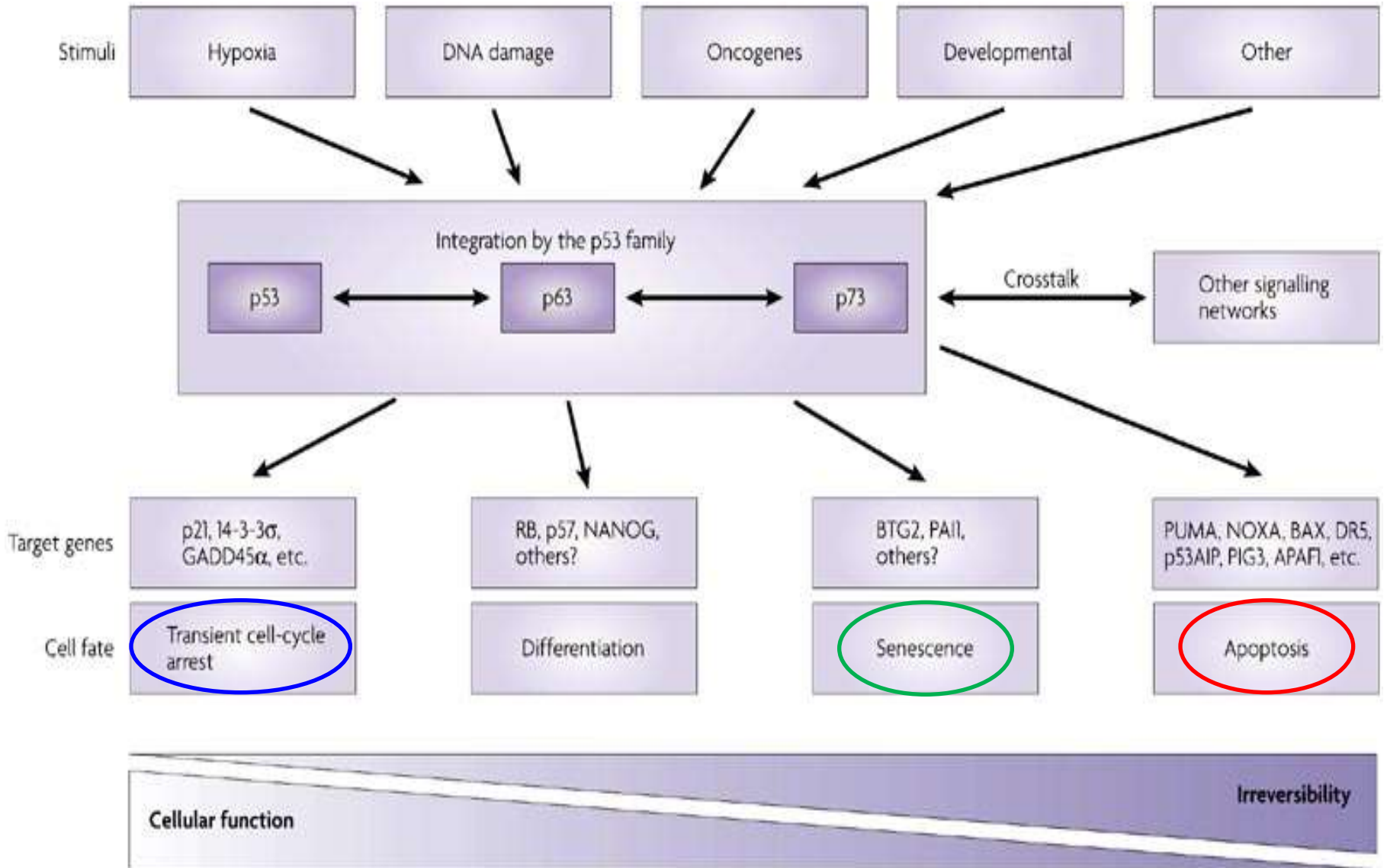
Class 3:



Οικογένεια p53 πρωτεΐνης



Οικογένεια p53 πρωτεΐνης – Κυτταρικές λειτουργίες



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^{Cip1}</i>	inhibitor of CDKs, DNA polymerase
	<i>Siah-1</i>	aids β -catenin degradation
	<i>14-3-3σ</i>	sequesters cyclin B-CDC2 in cytoplasm
	<i>Reprimo</i>	G ₂ 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 κ</i>	error-prone DNA polymerase
Regulators of apoptosis	<p> \uparrow <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> \downarrow <i>NF-κB</i> <i>Fas/APO1</i> <i>PIG3</i> <i>PTEN</i> \downarrow <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 PIP₃ (repression of) its expression (repression of) its expression IGF-1-sequestering protein </p>
Anti-angiogenic proteins	<i>TSP-1</i> (thrombospondin)	antagonist of angiogenesis

\downarrow survivin

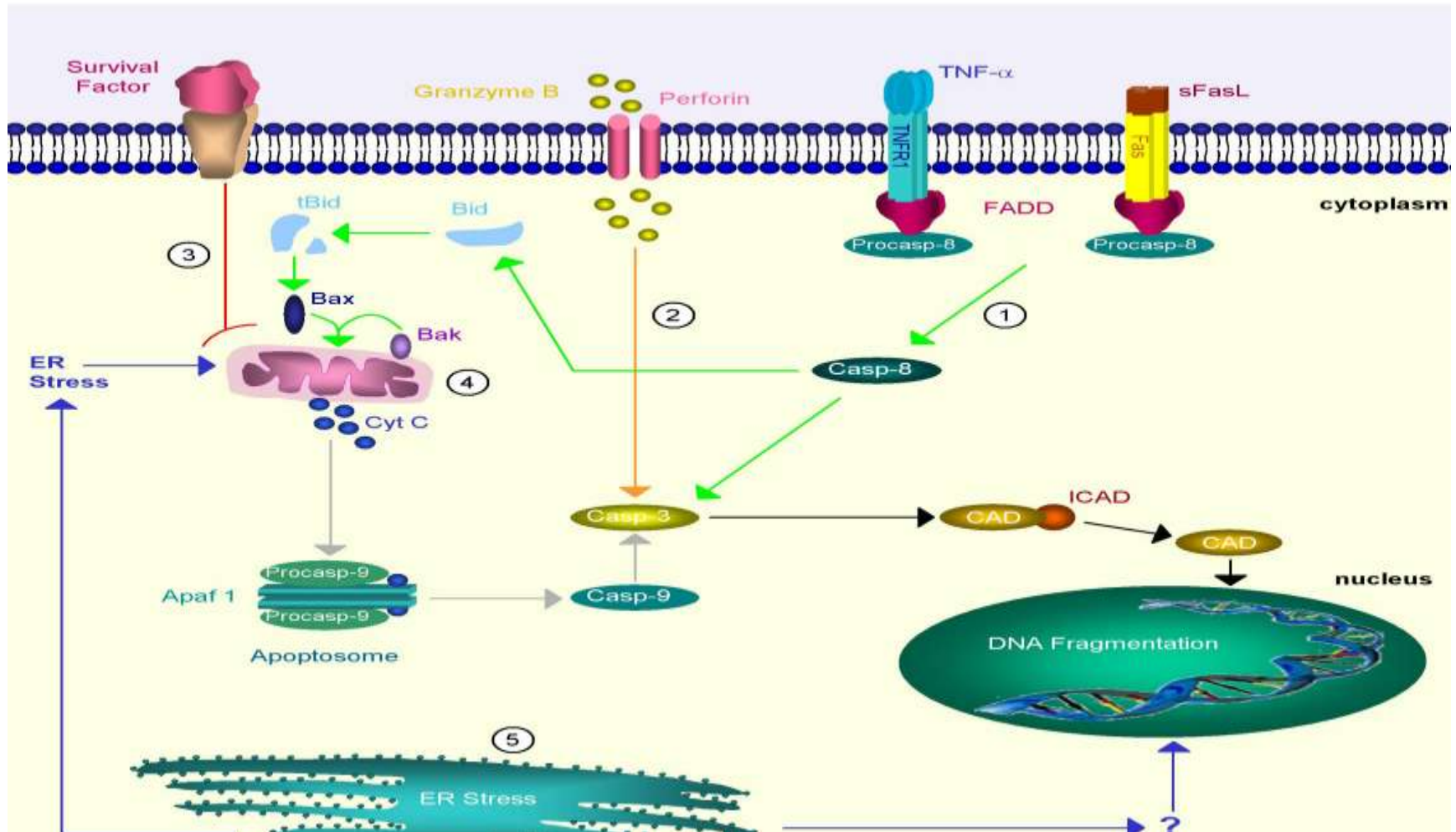
Βιοχημικά μονοπάτια απόπτωσης

• Εξωγενές

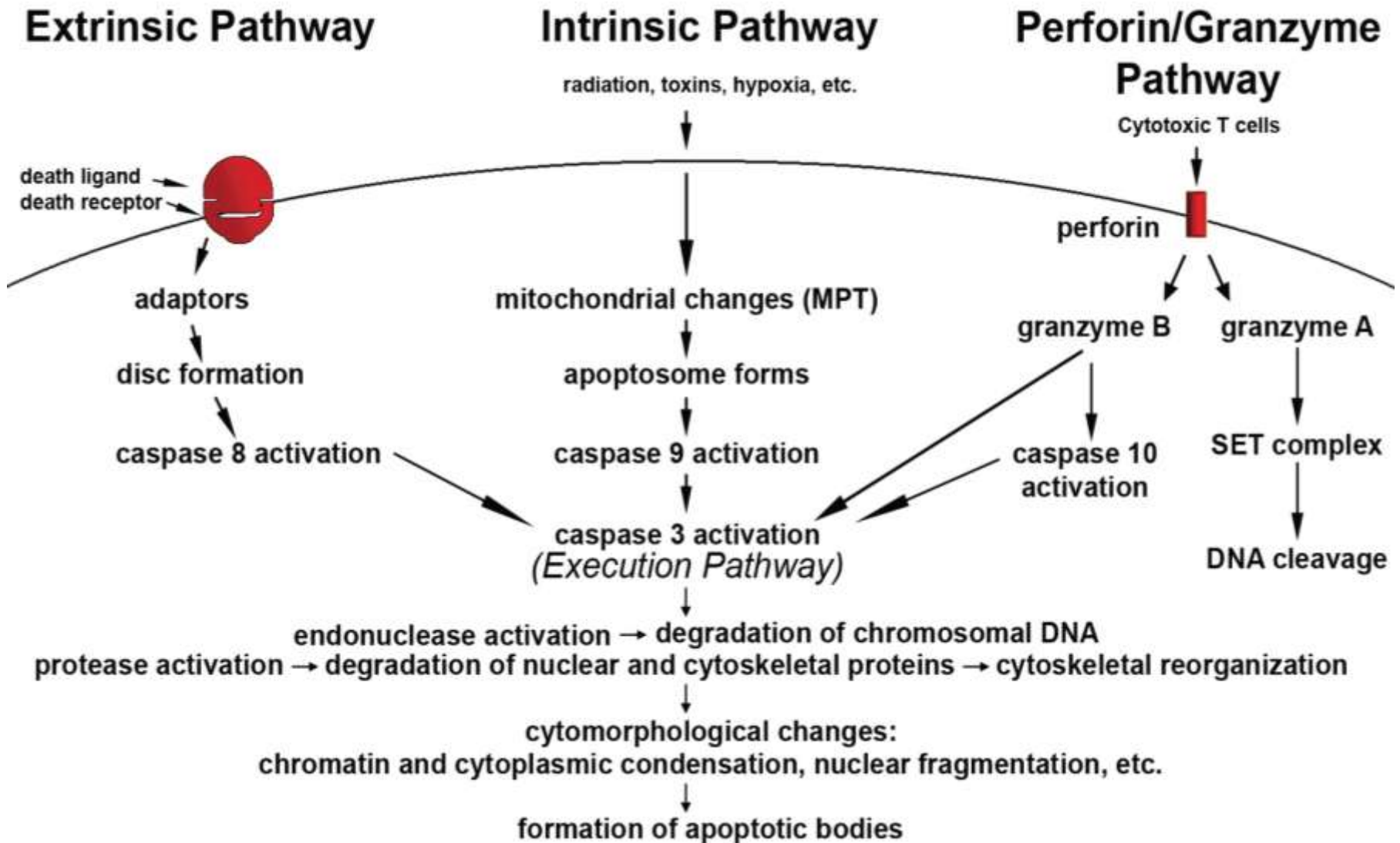
- Υποδοχέων (TNFRs, Fas, DRs)
- Granzyme/Perforin

• Ενδογενές

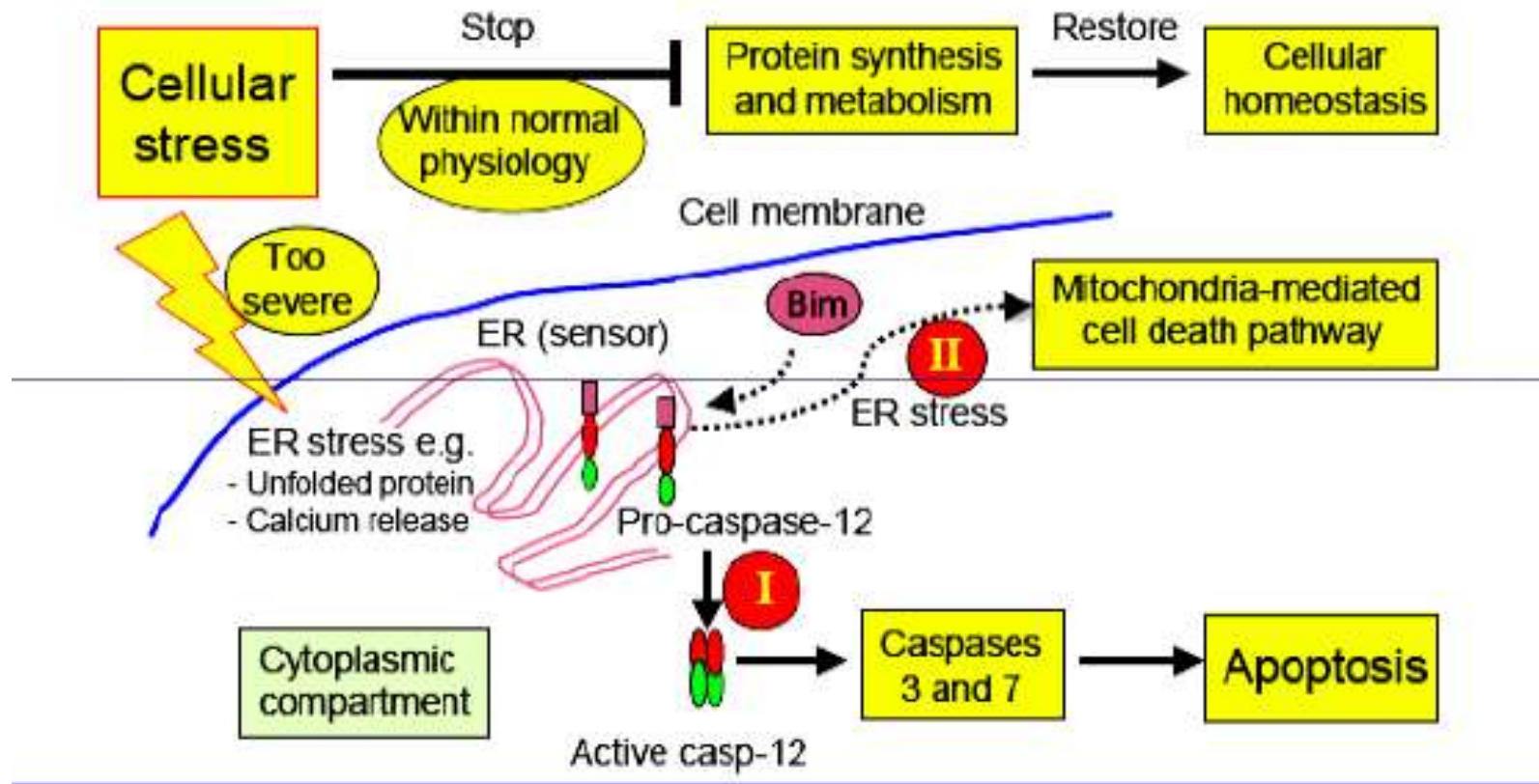
- Μιτοχονδρίων
- Ενδοπλασματικού δικτύου



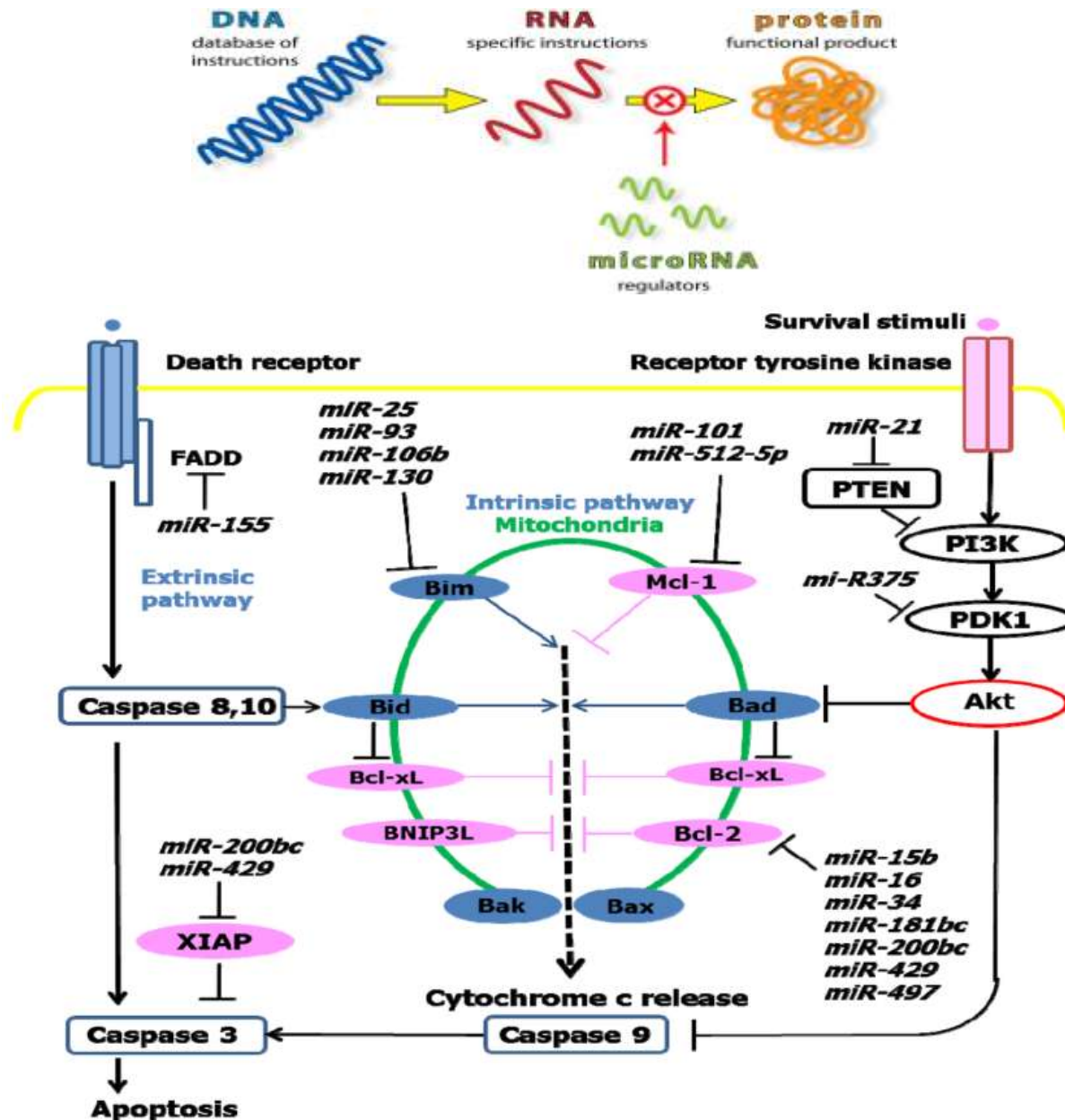
Βιοχημικά μονοπάτια απόπτωσης - κασπάσες



ER stress και απόπτωση



Ο ρόλος των *microRNA*



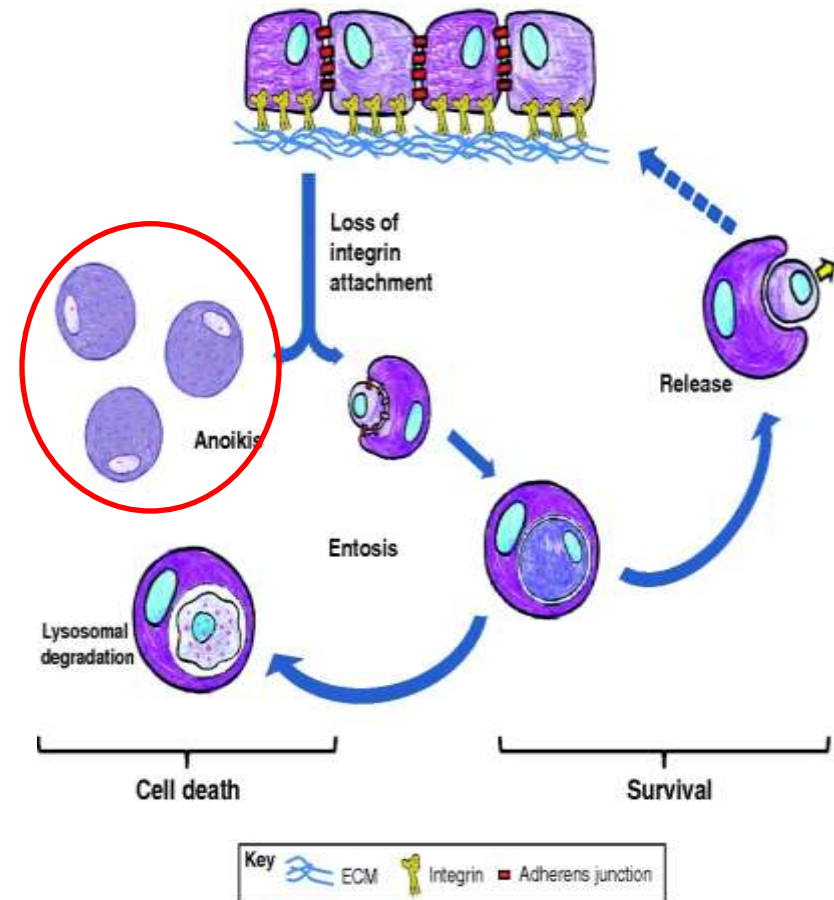
Ανοίκιση (Anoikis)

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

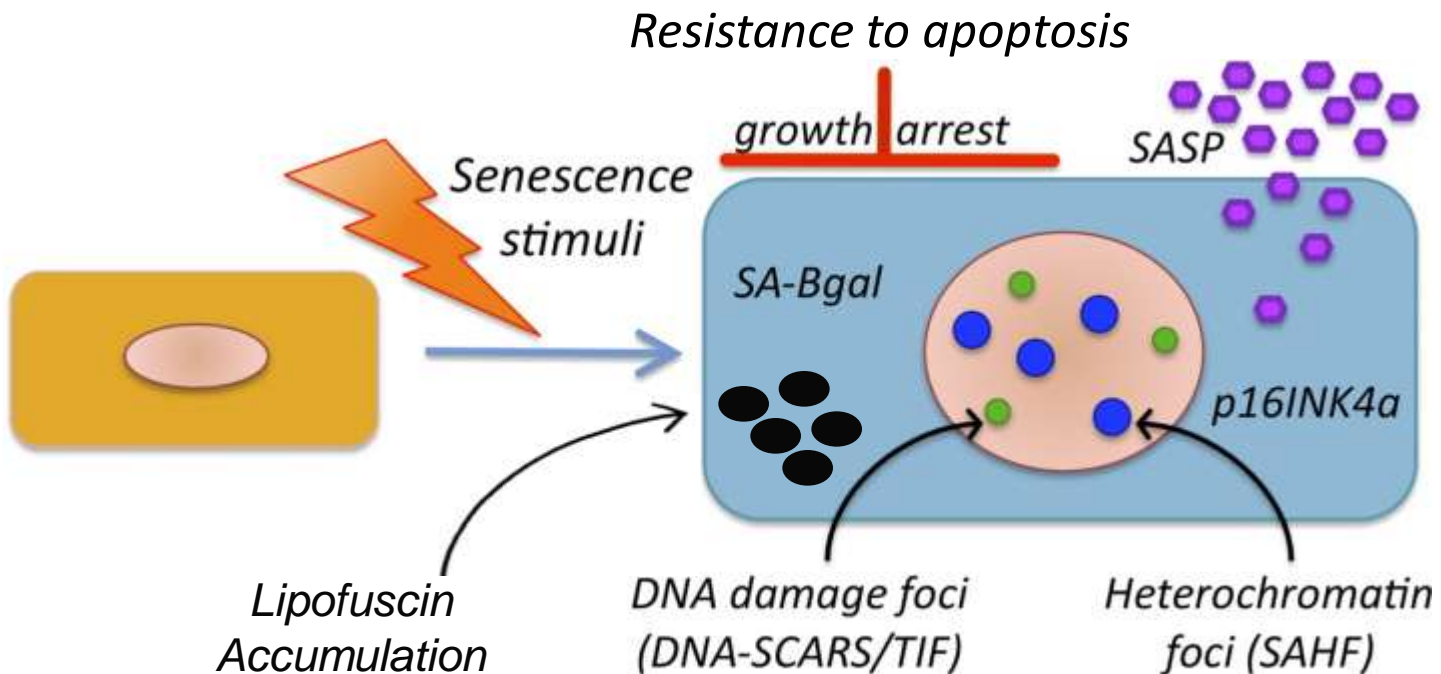
Απορρύθμιση της ανοίκισης στην διαδικασία της διήθησης- EMT



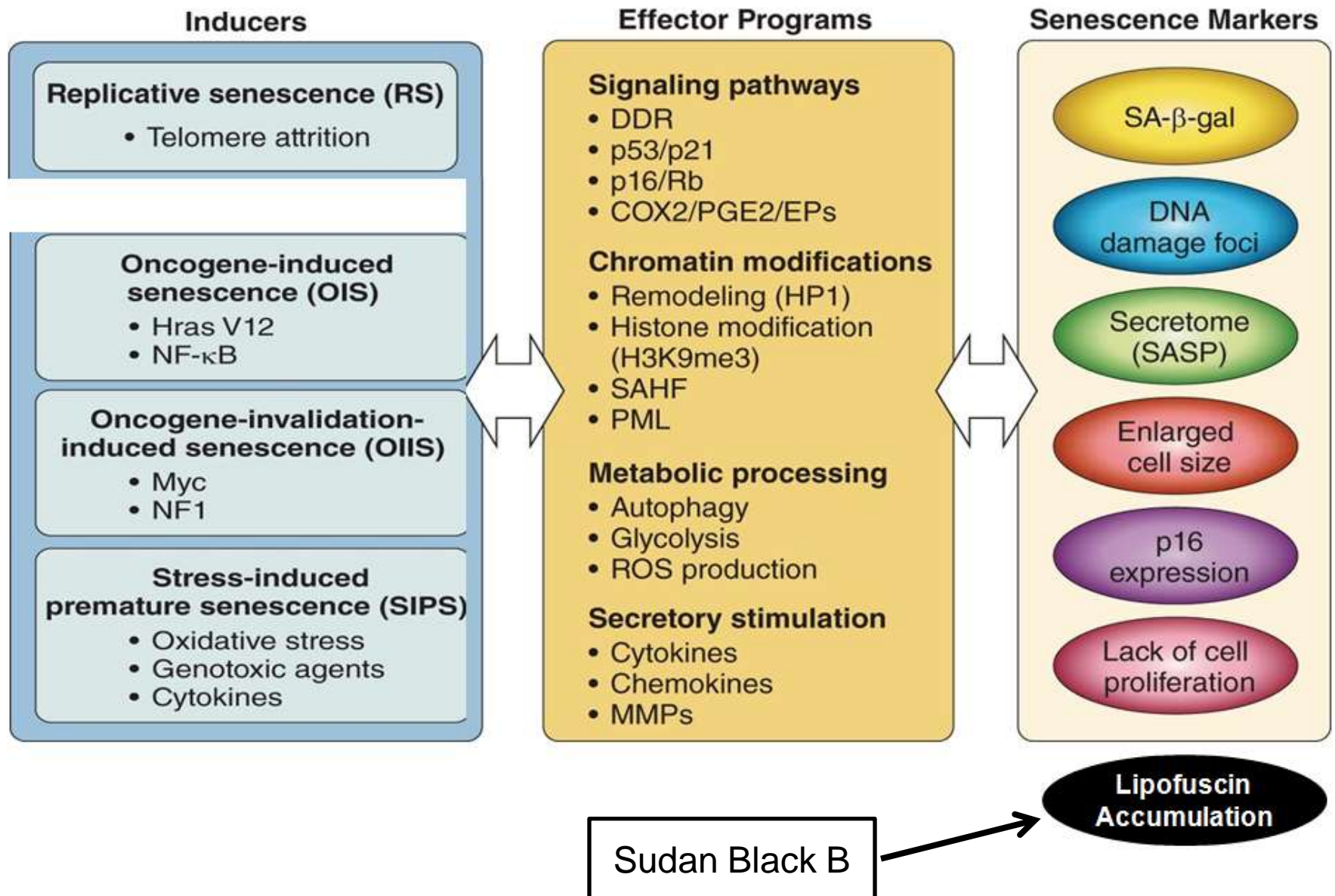
Κυτταρική γήρανση (Cellular Senescence)

Senescence: *senex* = γήρας

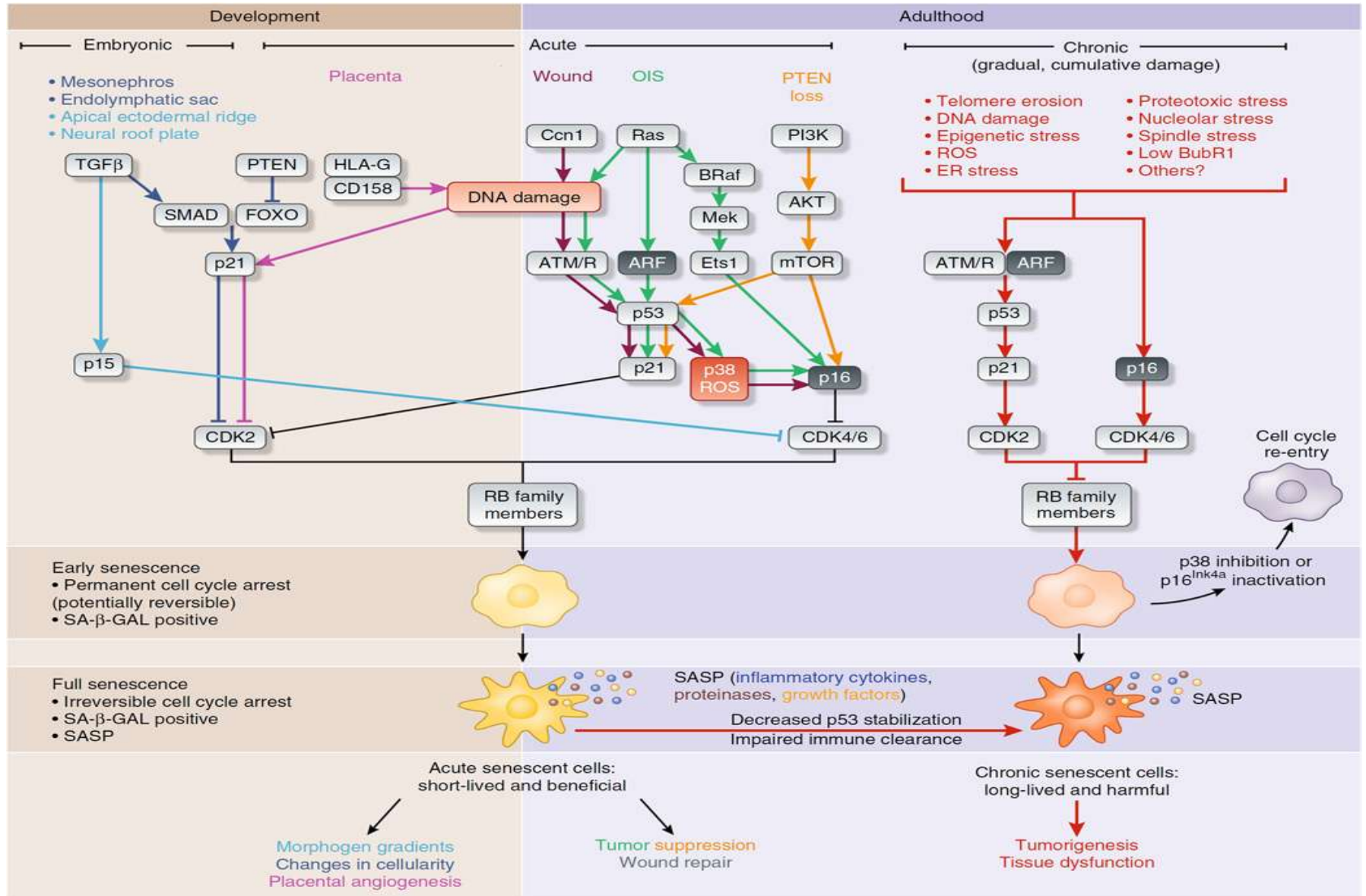
Η κατάσταση του κυττάρου που εξασφαλίζει την επιβίωσή του και χαρακτηρίζεται από **προγραμματισμένη, παρατεταμένη αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, ανθεκτικότητα έναντι της απόπτωσης, μεταβολική δραστηριότητα και τροποποιημένη λειτουργία**



Παράγοντες ενεργοποίησης - Λειτουργίες - Χαρακτηριστικά



Είδη και φάσεις κυτταρικής γήρανσης



Φάσεις κυτταρικής γήρανσης

Ένεργοποίηση - Παγίωση και κομβικά μόρια τελεστές

Induction

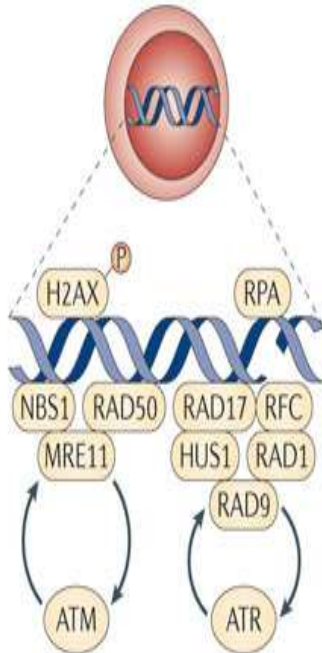
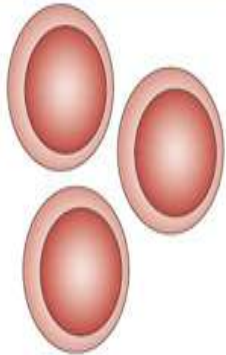
- Telomere shortening
- Non-telomeric DNA damage
 - ROS
 - Ionizing radiation
 - UV
- Growth factor deprivation

DNA damage response

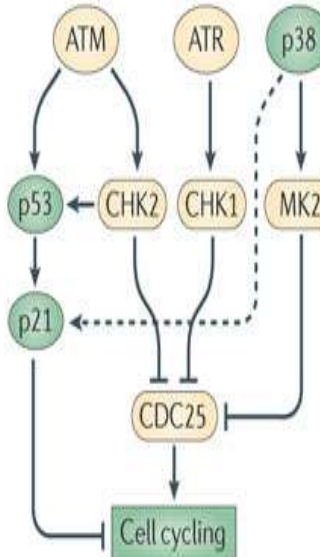
- Oxidative stress response
- DNA damage foci
- ATM and ATR signalling

Growth arrest

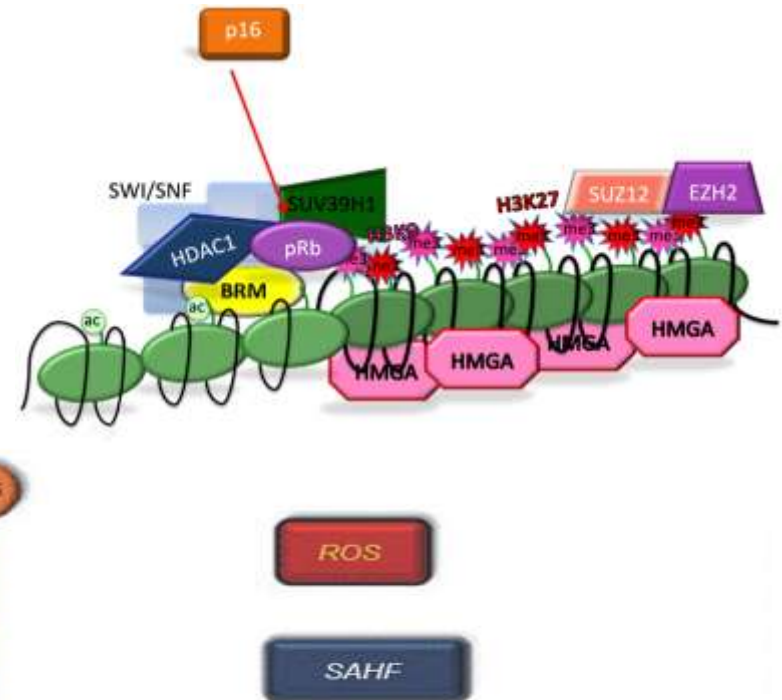
- Senescence



DNA damage response

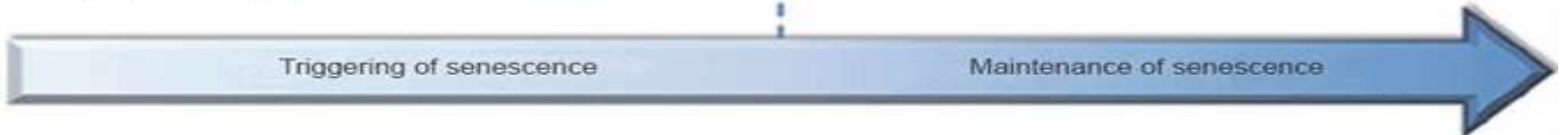


Μη αντιστρεπτή φάση



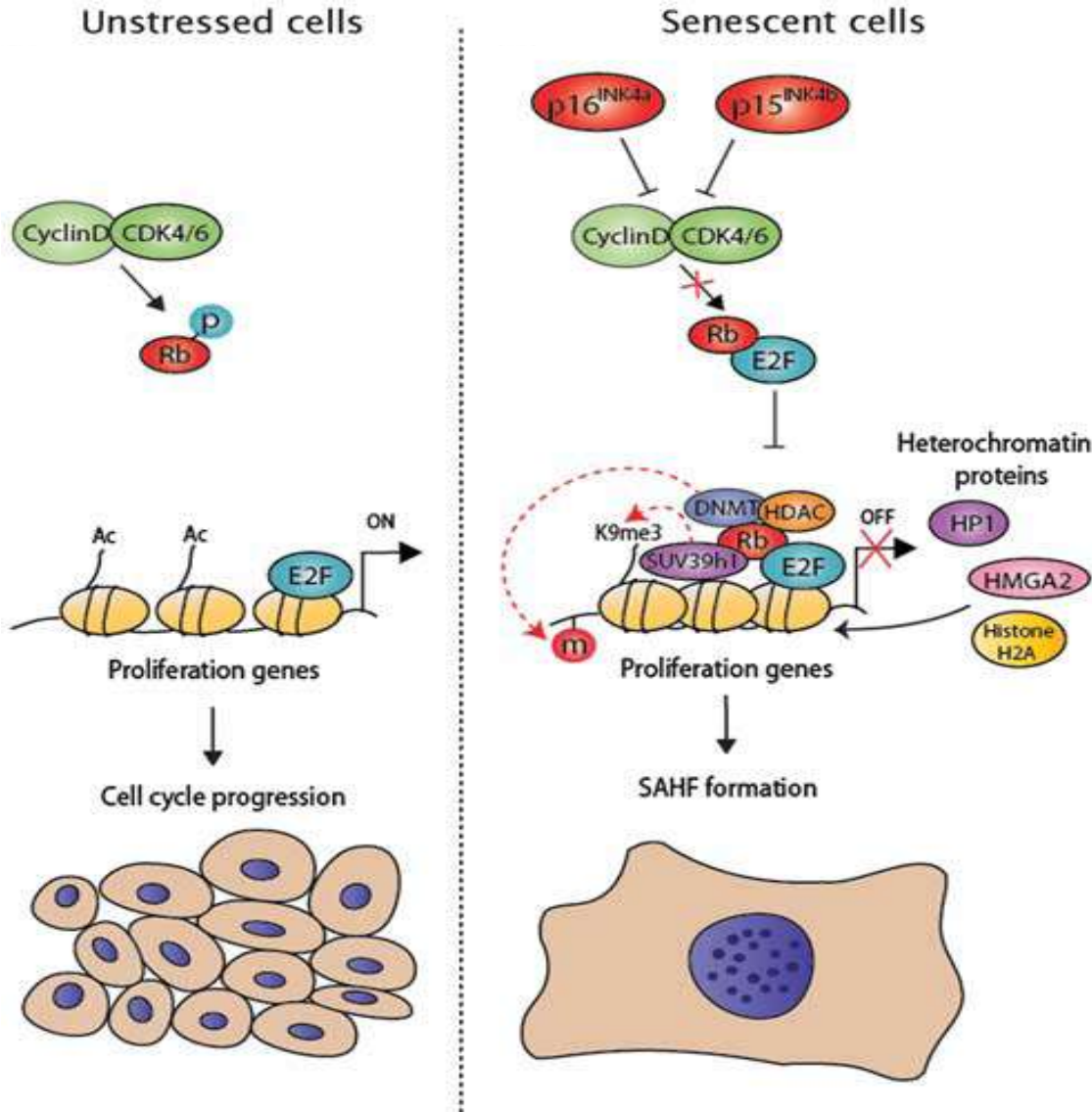
Triggering of senescence

Maintenance of senescence



Μεταγραφική ρύθμιση στην κυτταρική γήρανση

Το Rb στρατολογεί αποακετυλάσες ιστονών, μεθυλτρανσφεράσες DNA και ιστονών και προκαλεί ετεροχρωματινοποίηση και μεταγραφική καταστολή



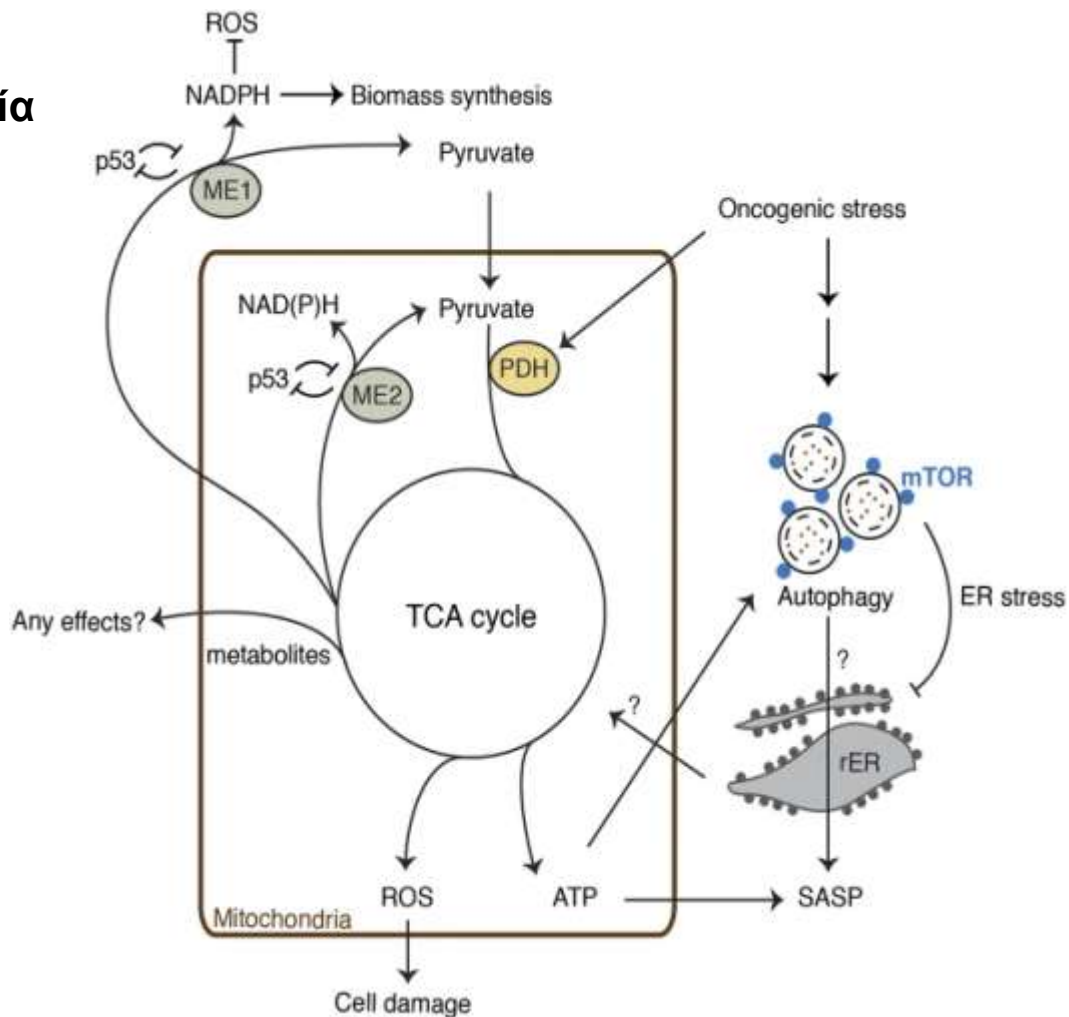
Senescence Associated Heterochromatin Foci, SAHFs



Ο μεταβολισμός στην κυτταρική γήρανση

Μιτοχόνδριο – ΕΔ (στρες) – Αυτοφαγία- SASP

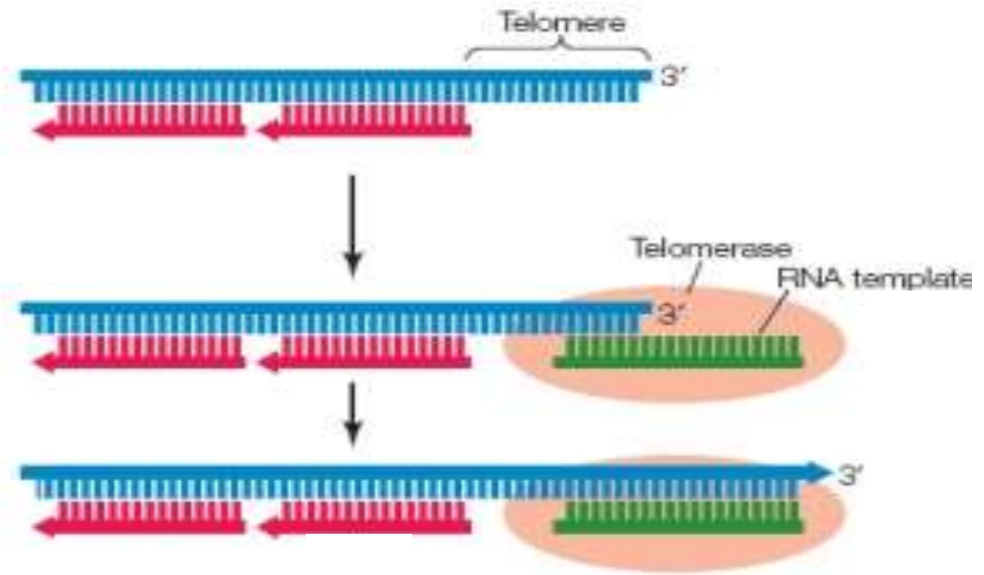
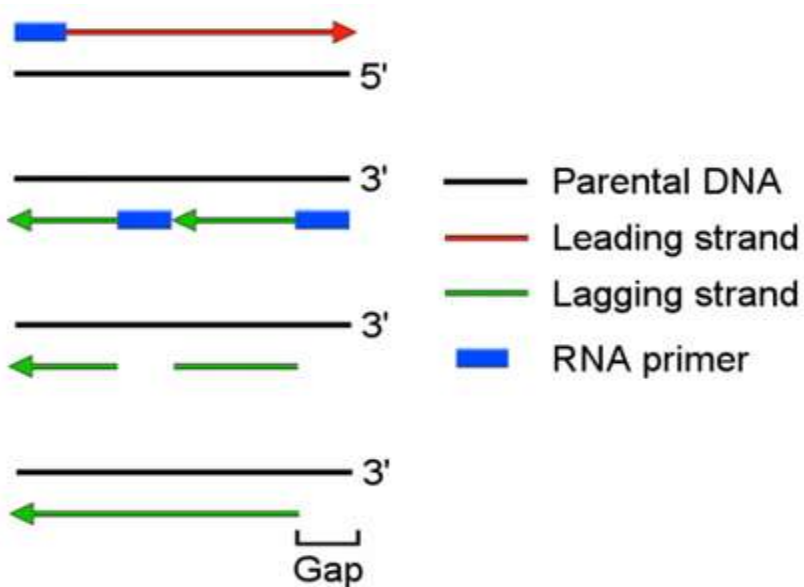
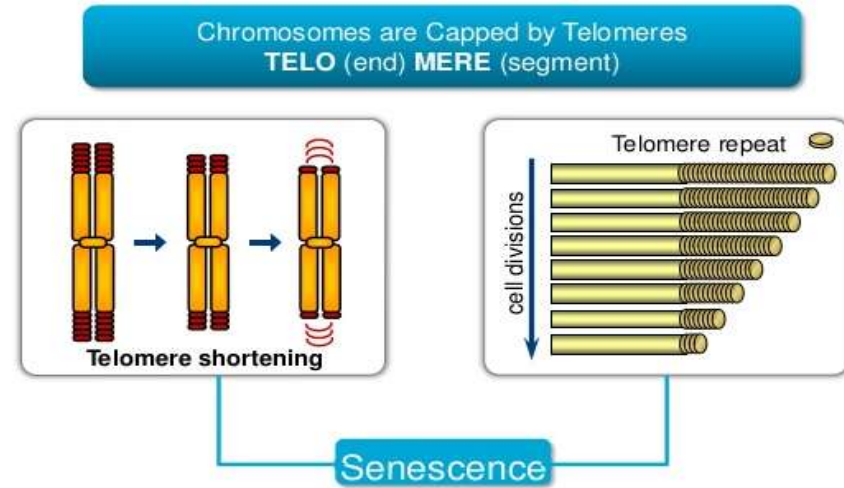
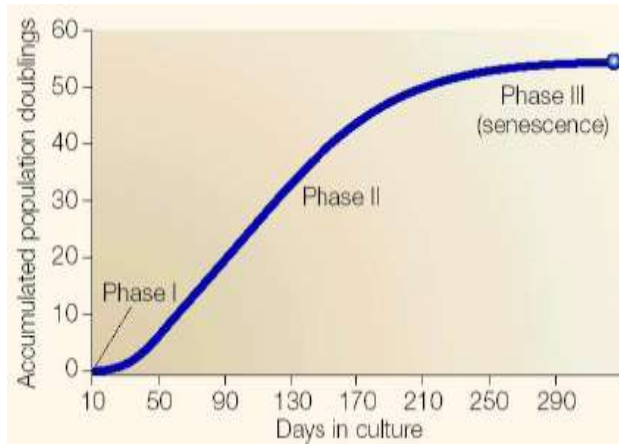
- Αυξημένη σύνθεση ATP για αυτοφαγία και SASP μέσω
 - αερόβιας αναπνοής
 - γλυκόλυση
 - καταβολισμός λιπαρών οξέων
- Το SASP προκαλεί στρες στο ΕΔ, το οποίο εξουδετερώνεται μέσω της αυτοφαγίας
- Συχνή η διαταραχή της λειτουργίας των μιτοχονδρίων
- Αυξημένη παραγωγή ROS!



Αναδιπλασιαστική Κυτταρική Γήρανση (Replicative Senescence)



Leonard Hayflick May 15, 1961

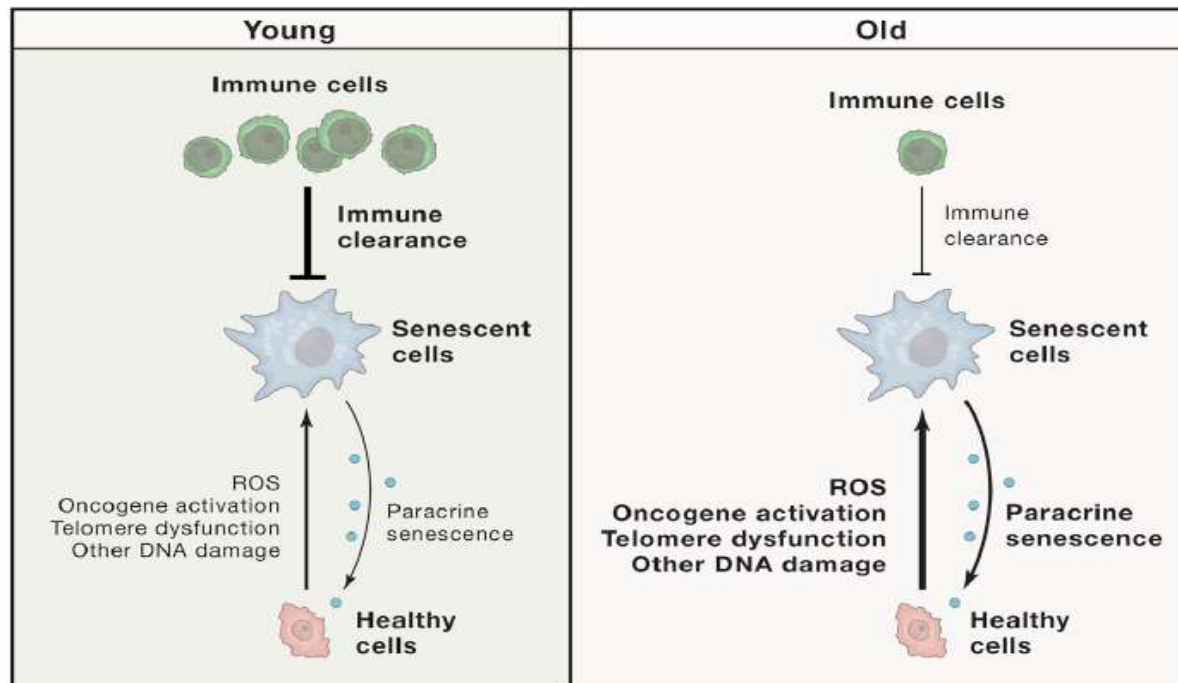


Τα γηρασμένα κύτταρα συσσωρεύονται στους ιστούς με την πάροδο του χρόνου λόγω:

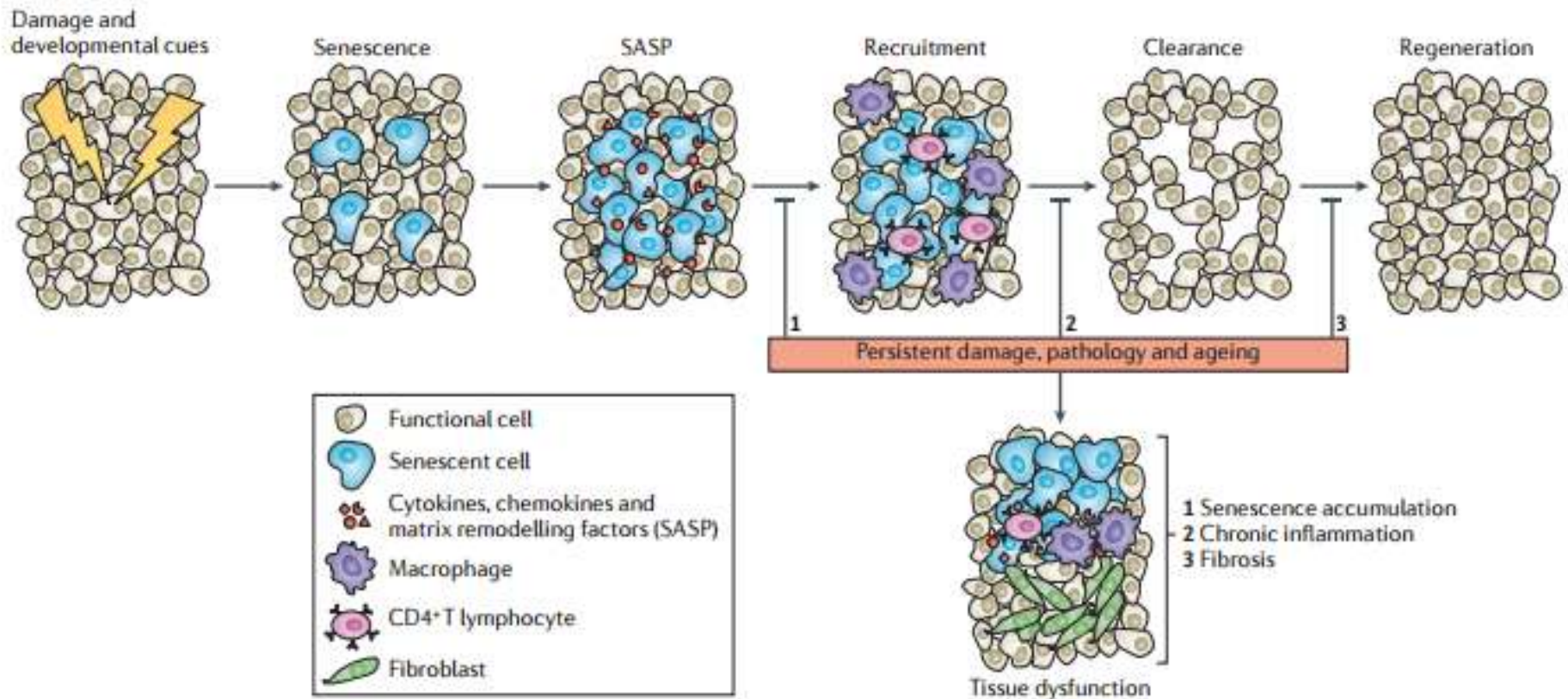
- **Αυξημένος ρυθμός παραγωγής γηρασμένων κυττάρων**

- μείωση μηχανισμών ομοιόστασης/επιδιόρθωσης - αδυναμία εξισορρόπησης βλαβών/στρες
- φθορά τελομερών

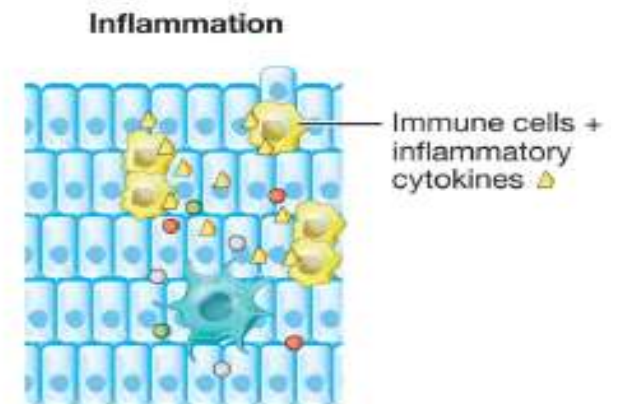
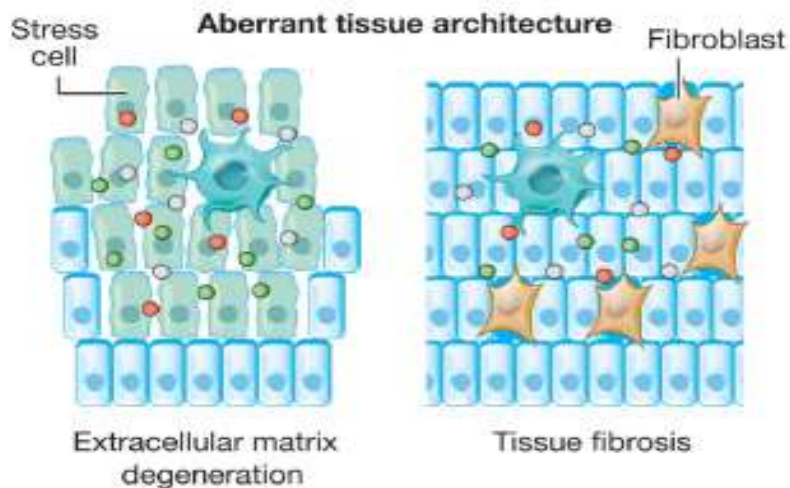
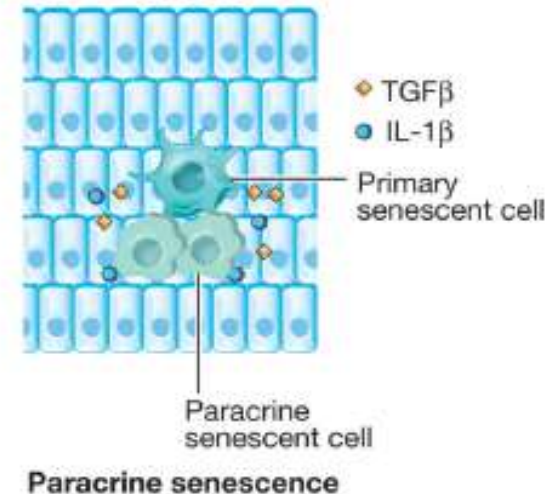
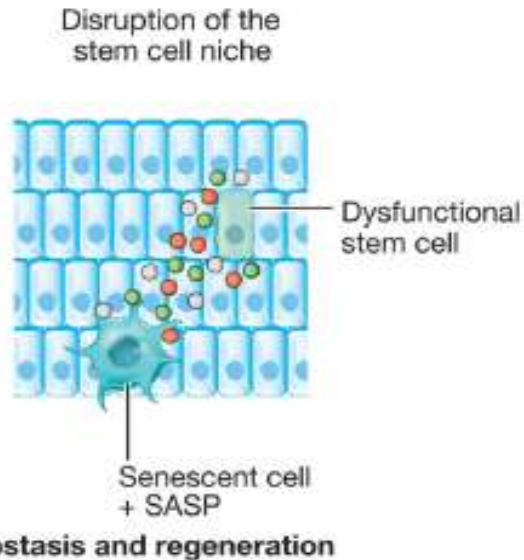
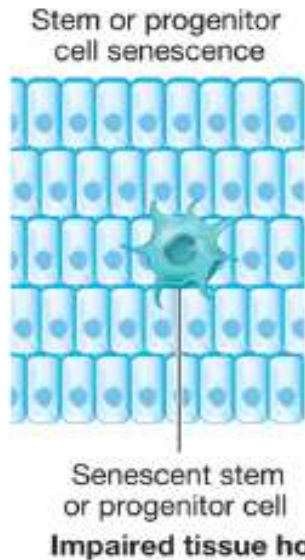
- Τα γηρασμένα κύτταρα μπορούν να επάγουν γήρανση σε γειτονικά κύτταρα με παρακρινή δράση (SASP)
- Μειωμένη εξάλειψη γηρασμένων κυττάρων με την ηλικία : σχετιζόμενη με την ηλικία δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού σύστημα (immunosenescence)



Η συσσώρευση των γηρασμένων κυττάρων στους ιστούς με την πάροδο του χρόνου προάγει την αναδιαμόρφωση των ιστών και τη δυσλειτουργία των οργάνων

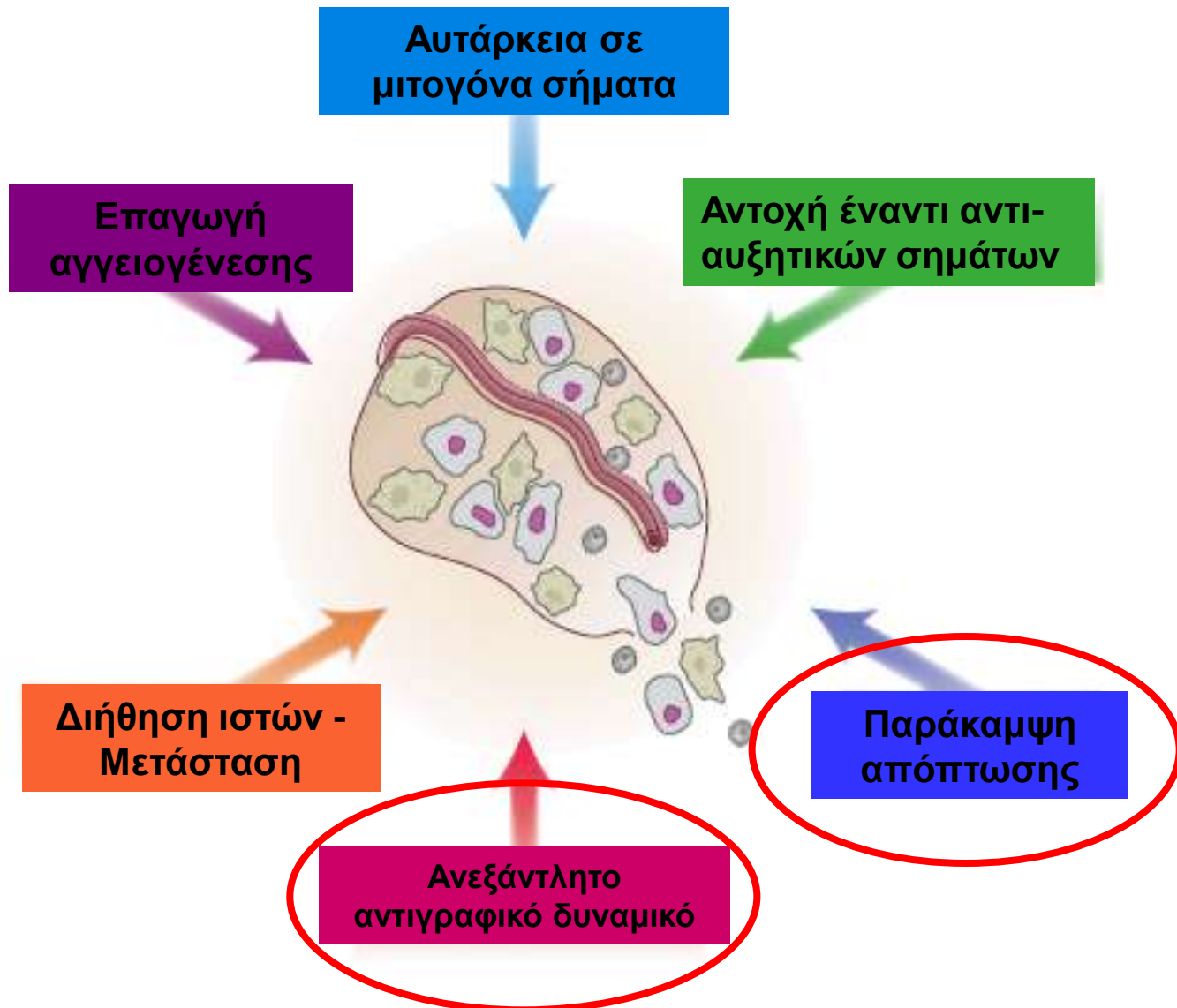


Μηχανισμοί αναδιαμόρφωσης ιστών λόγω κυτταρικής γήρανσης



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

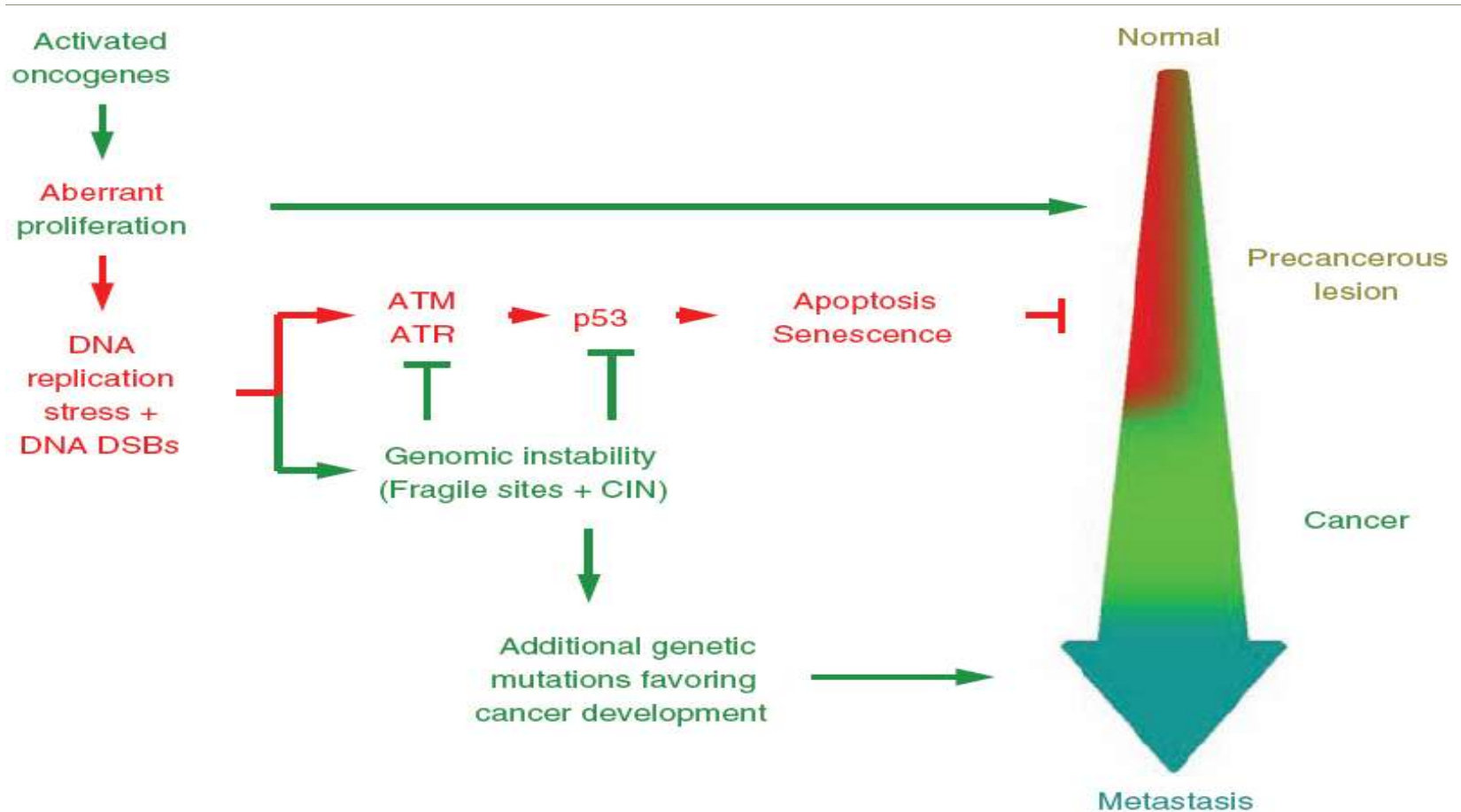
Απόπτωση - Κυτταρική Γήρανση και Καρκίνος



Δυναμικό μοντέλο καρκινογένεσης

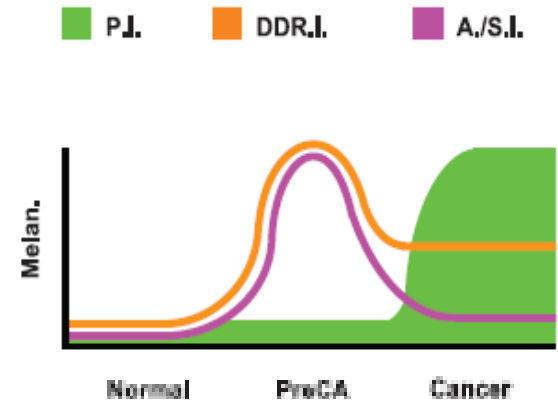
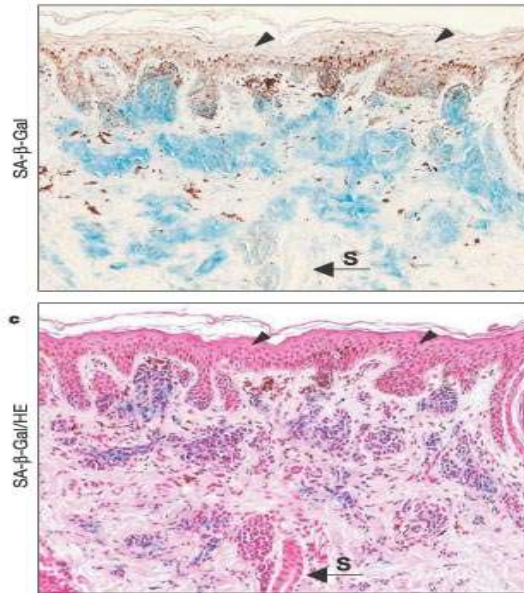
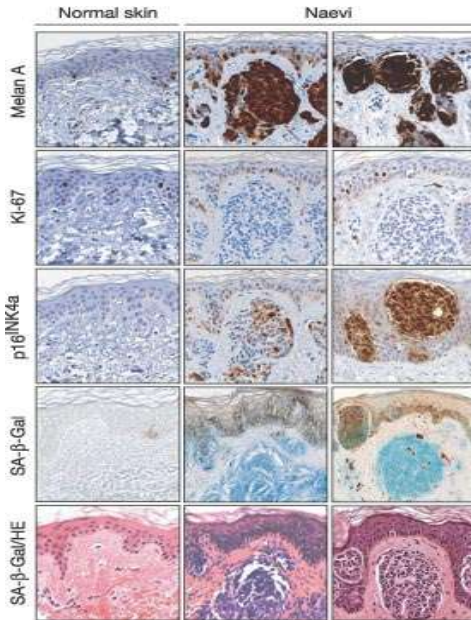
(Ενεργοποίηση ογκογονιδίων - oncogene induced)

Αντικαρκινικός φραγμός !



Κυτταρική γήρανση (Καλοήθειες εξεργασίες)

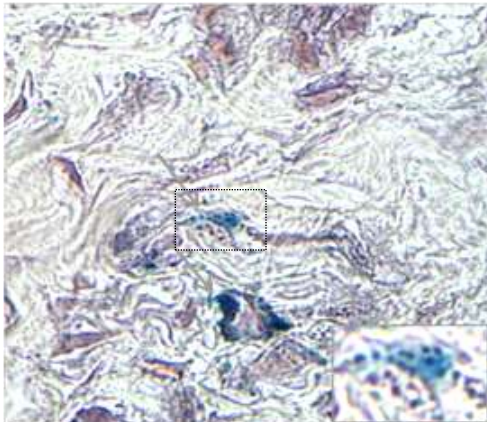
Σπίλοι



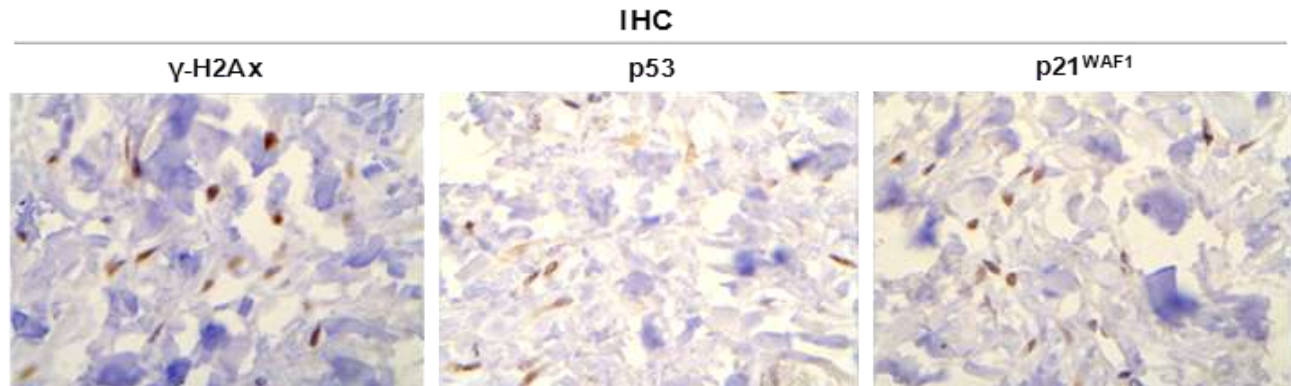
Halazonetis, Gorgoulis and Bartek, Science 2008

Michaloglou et al, Nature 2005

SA-β-gal / SBB stain

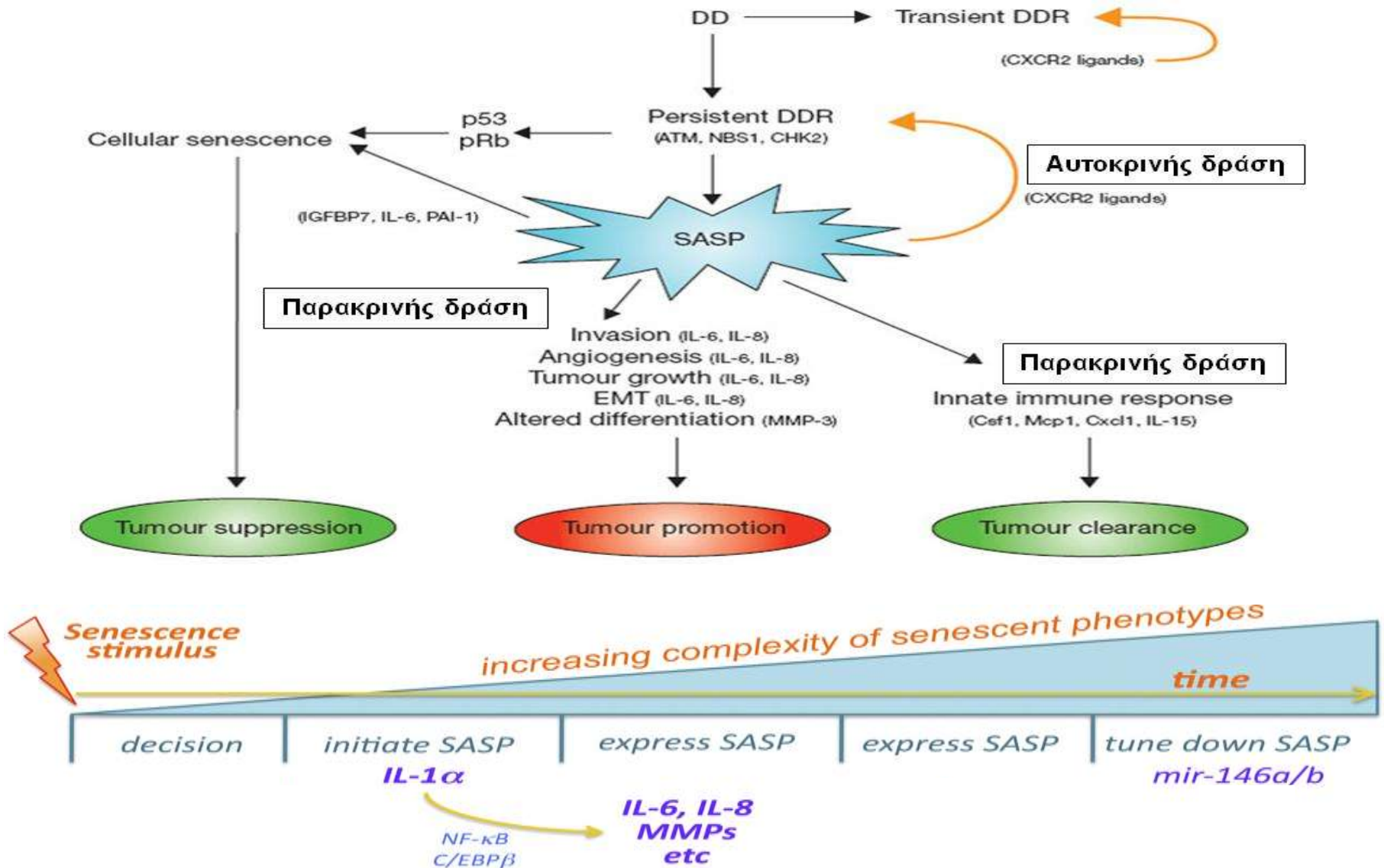


Ινώματα Στοματικής κοιλότητας

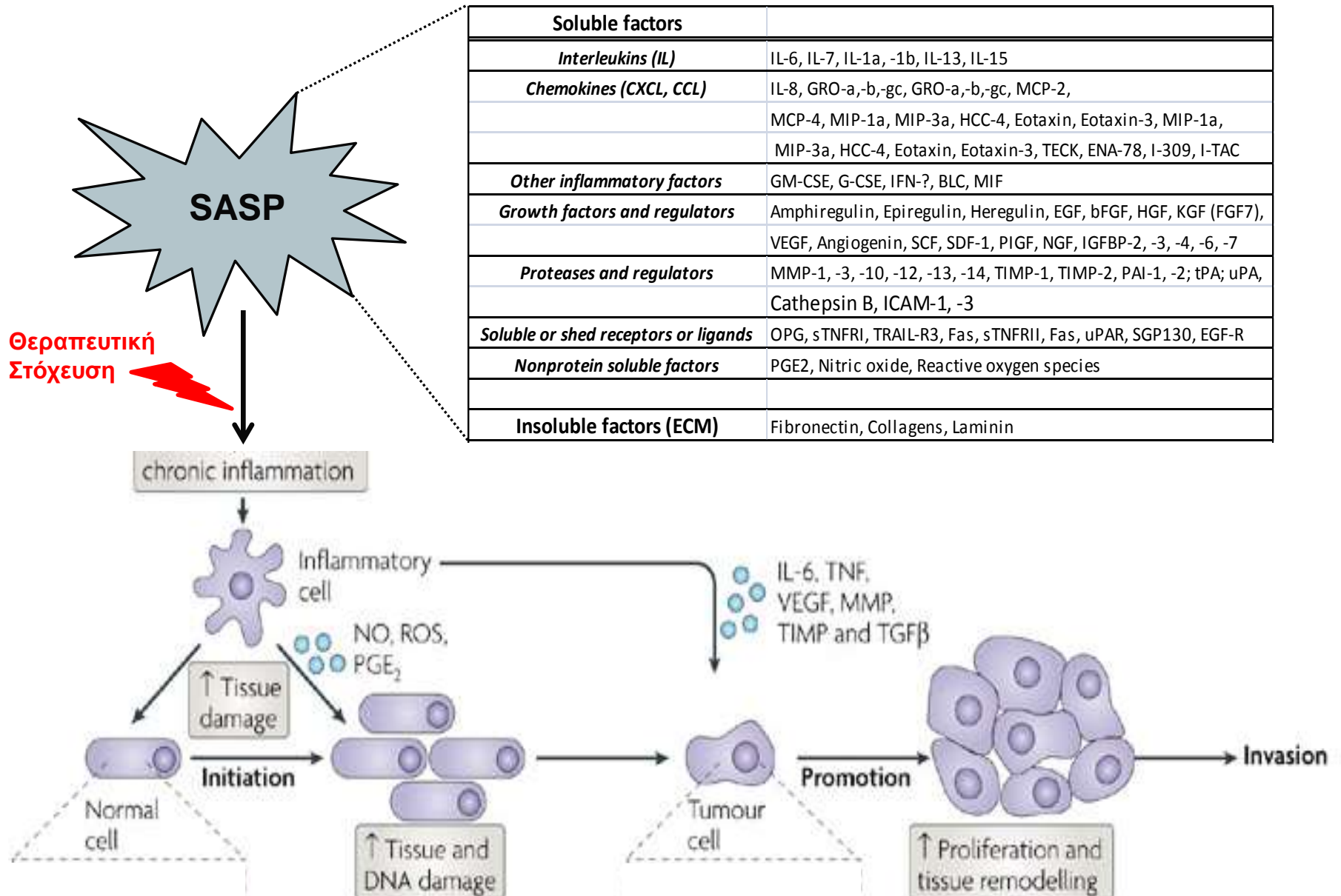


Georgakopoulou et al, MAD in press

SASP (Senescence Associated Secretory Phenotype) ή SMS (Senescence Messaging Secretome): Η «σκοτεινή» έκφανση της κυτταρικής γήρανσης

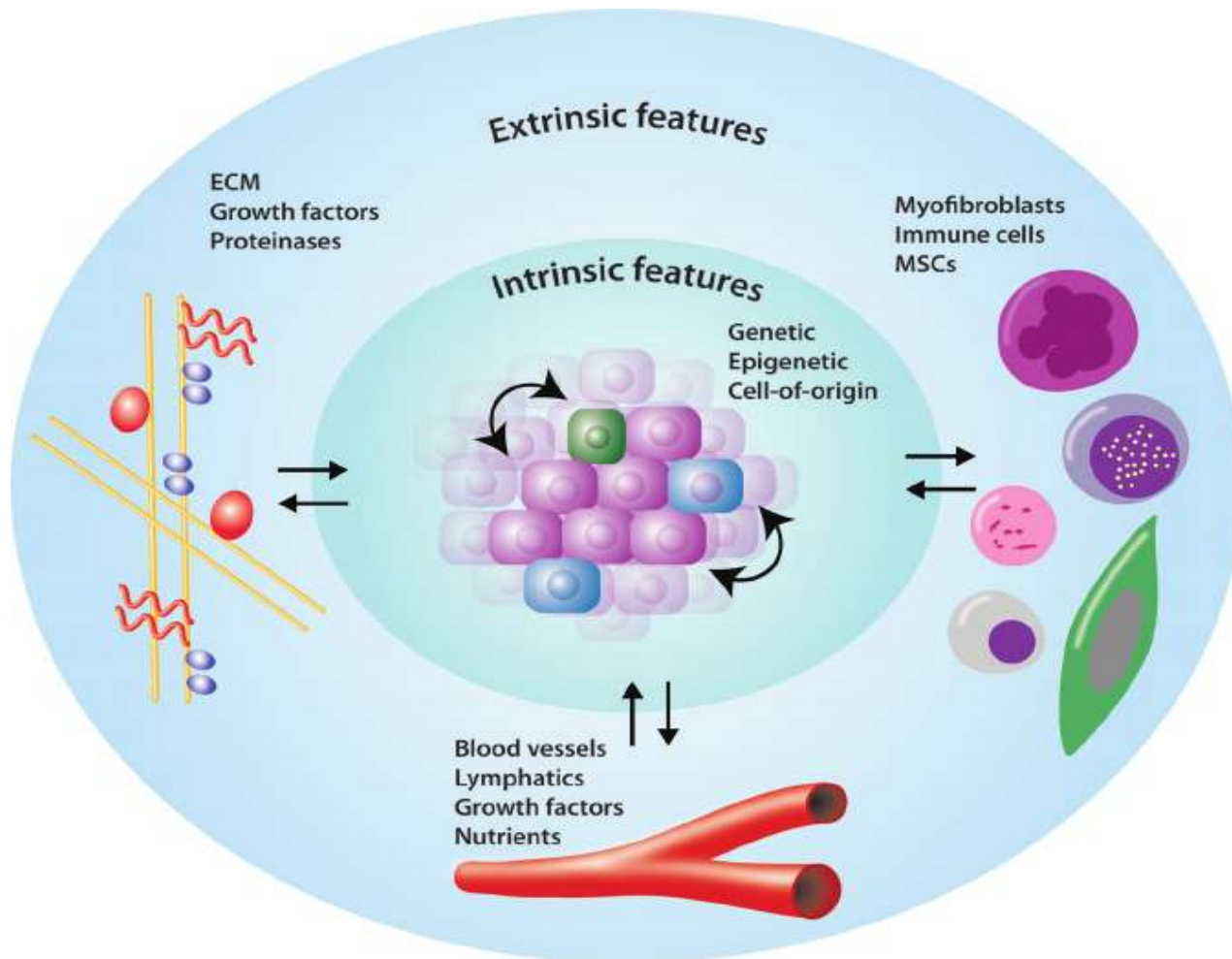


SASP: Διήθημα και προαγωγή της καρκινογένεσης



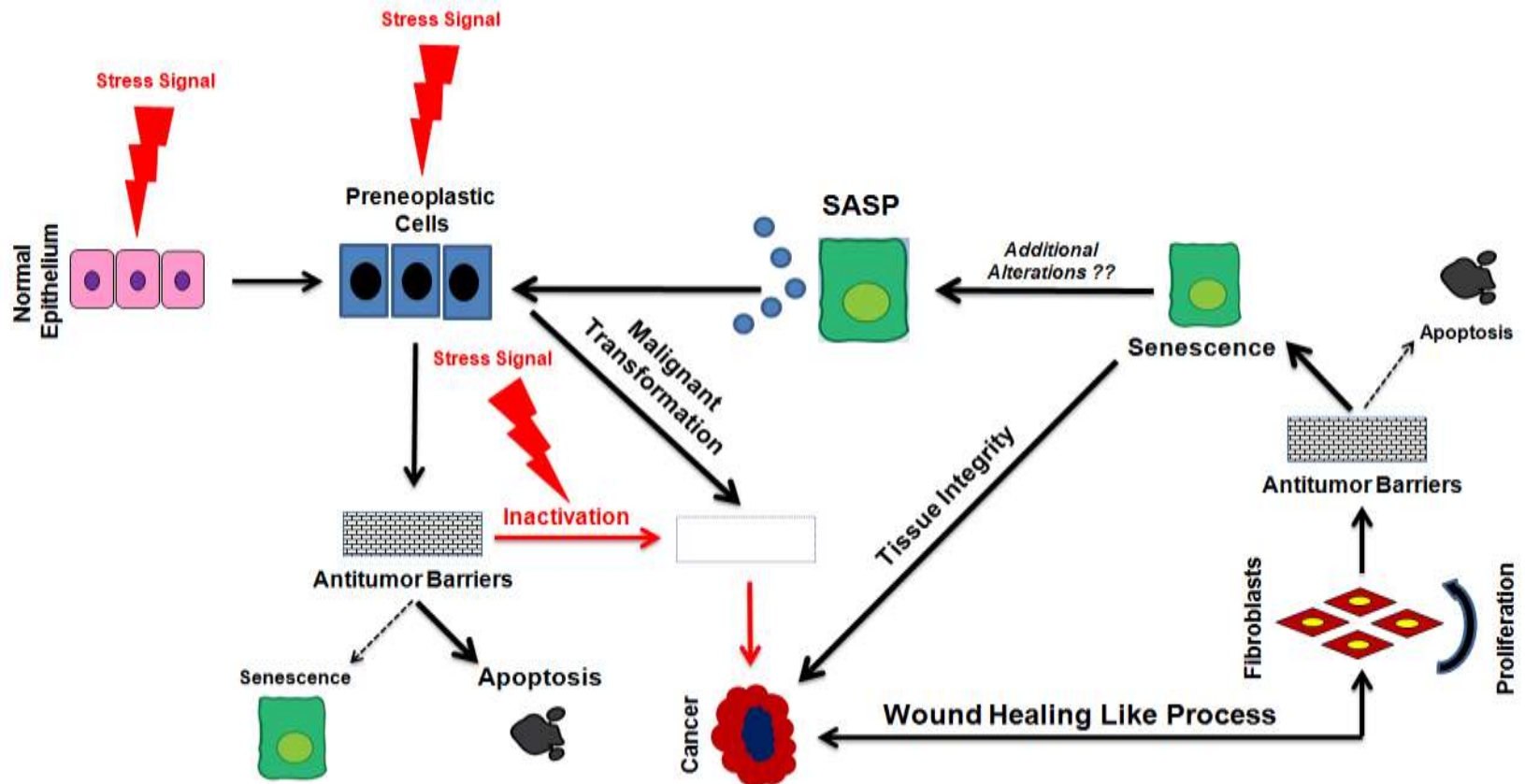
Μικροπεριβάλλον των όγκων, απόπτωση και κυτταρική γήρανση

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



Apoptosis or senescence? Which exit route do epithelial cells and fibroblasts preferentially follow?

Eleni Georgakopoulou^{a, 1}, Konstantinos Evangelou^{a, 1}, Sofia Havaki^a, Paul Townsend^b, Panagiotis Kanavaros^c,  , Vassilis G. Gorgoulis^{a, b, d},  

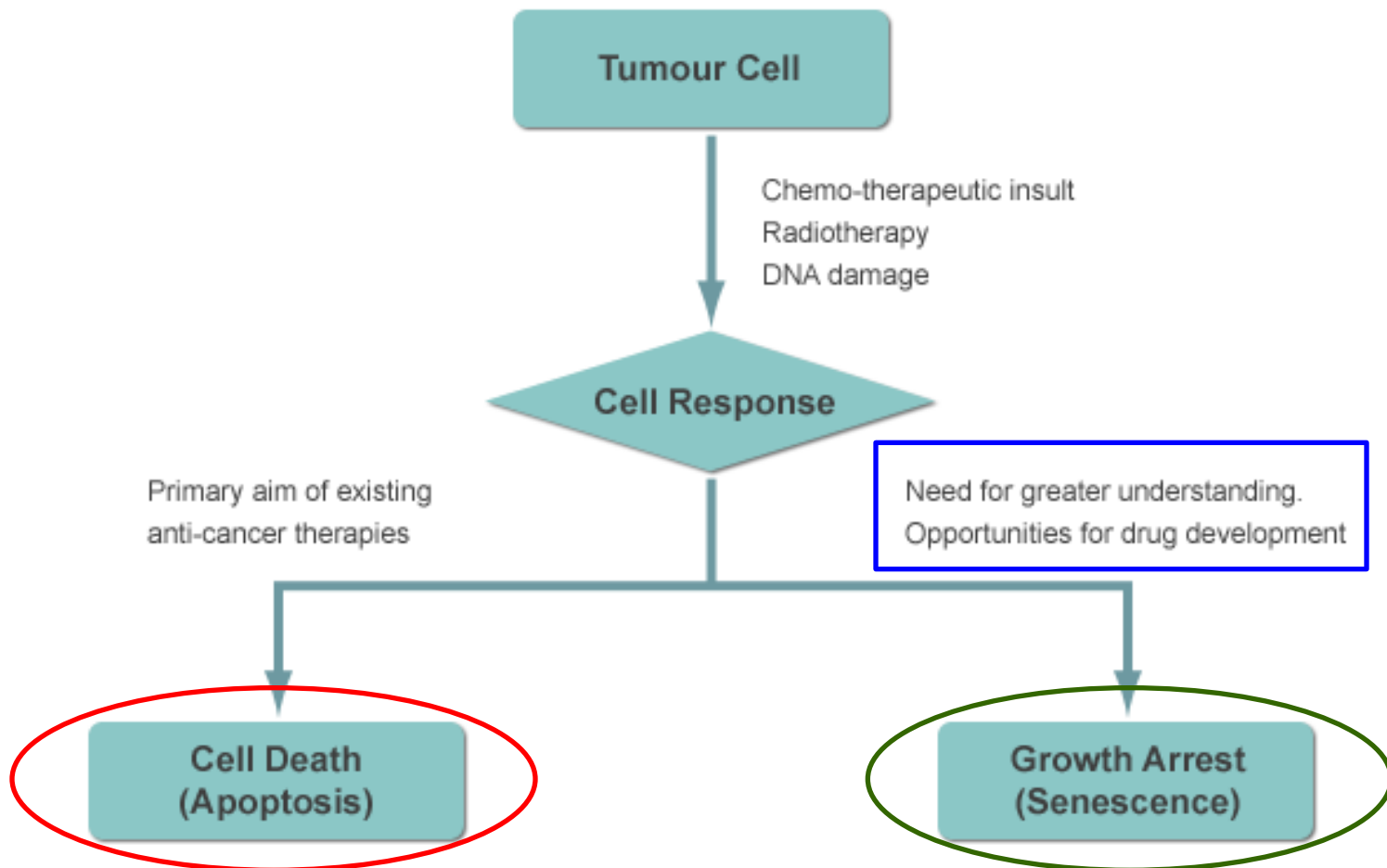


Γιατί μας ενδιαφέρουν αυτοί οι κυτταρικοί μηχανισμοί και γιατί υπάρχει η ανάγκη ανίχνευσης αποπτωτικών και γηρασμένων κυττάρων;

- Απαιτείται αδραναποίηση αμφοτέρων για τον κυτταρικό μετασχηματισμό - εξαλλαγή
- Παράμετροι εκτίμησης του δυναμικού αύξησης (κινητικές) ενός όγκου
- Παράμετροι εκτίμησης της συμπεριφοράς ενός όγκου
- Παράμετροι εκτίμησης ανταπόκρισης στη θεραπεία
- Επανεκτίμηση «θεωρητικά αποτυχημένων» θεραπευτικών σχημάτων
- Μείωση τοξικότητας από χημειοθεραπευτικά (μειωμένες δόσεις)

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



Μέθοδοι ανίχνευσης- Απόπτωση

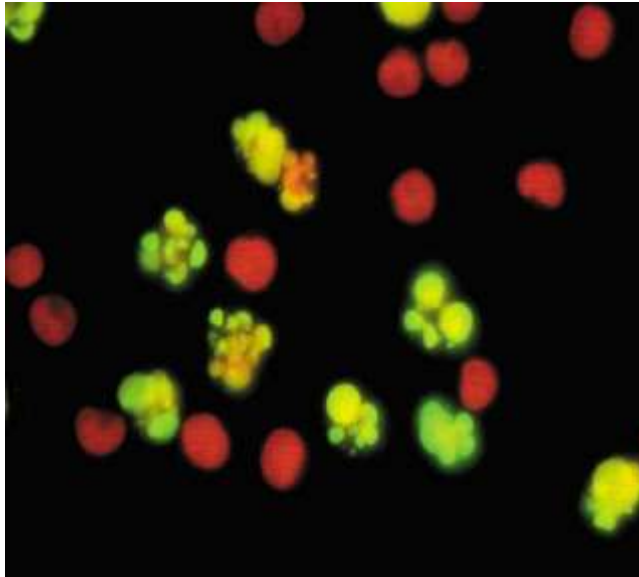


TABLE I Methods Used for Detecting Cellular Changes That Occur during Apoptosis

Cellular morphology

Cellular features by light microscopy and time-lapse video microscopy
Fluorescence microscopy and laser-scanning confocal microscopy, e.g., using DNA stains for nuclear morphology

Membrane alterations

Annexin V binding for phospholipid externalisation
Impermeable dyes (PI) and permeable DNA stains (DAPI, Hoechst) for membrane permeability

Biochemical activation events

Caspase cleavage products
Caspase activity
PARP activity
Transglutaminase activity

Nuclear events and DNA fragmentation

Gel electrophoresis for DNA ladder (internucleosomal cleavage) detection
in situ nick translation
Comet assay
Immunohistochemistry for single-stranded DNA
FACS analysis for cell cycle (pre-G1 peak) dissolution
TUNEL

Mitochondrial permeability

Metabolic activity
Accessibility of mitochondrial antigens
Permeability of vital dyes
Detection of cytochrome *c* release

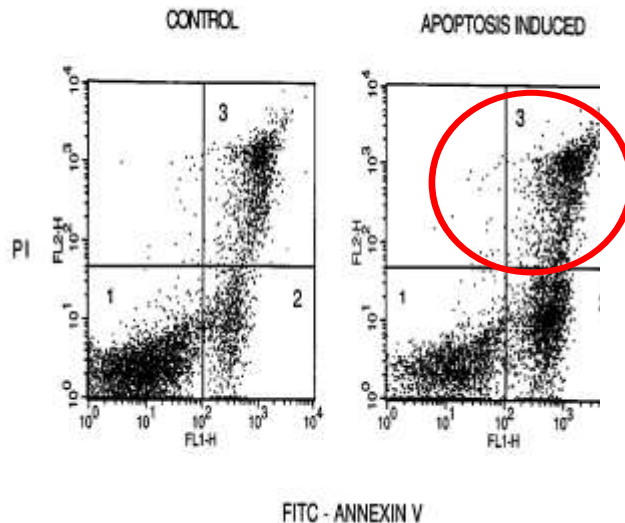
Detection of apoptosis-related genes (e.g., *bcl-2* family members, *survivin*, *caspases*) and death antigens

For gene transcript analysis

RT-PCR
Northern blotting
RNase protection assay
Microarrays

For protein analysis

Immunocytochemistry/immunofluorescence
Western blotting
ELISA
Two-dimensional gel electrophoresis surface enhanced laser desorption ionisation (SELDI)



Ανίχνευση γηρασμένων κυττάρων

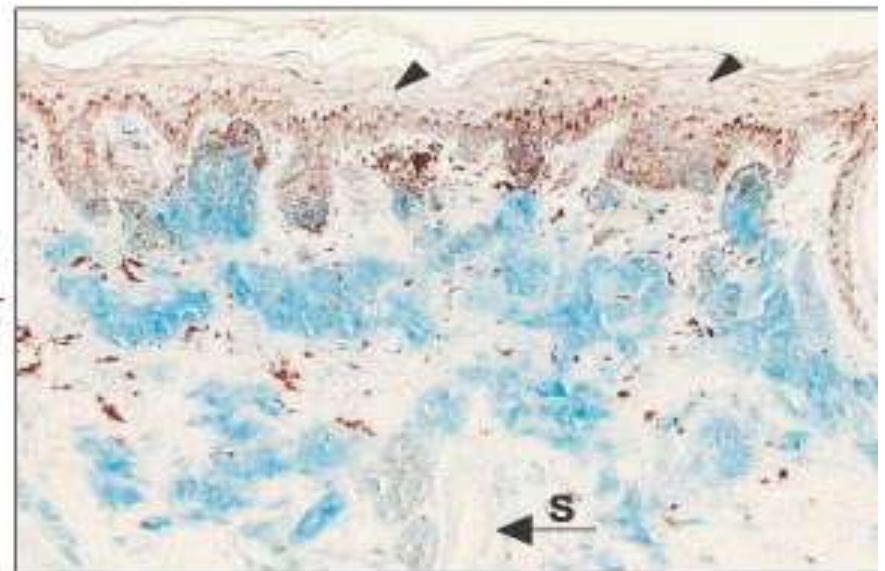
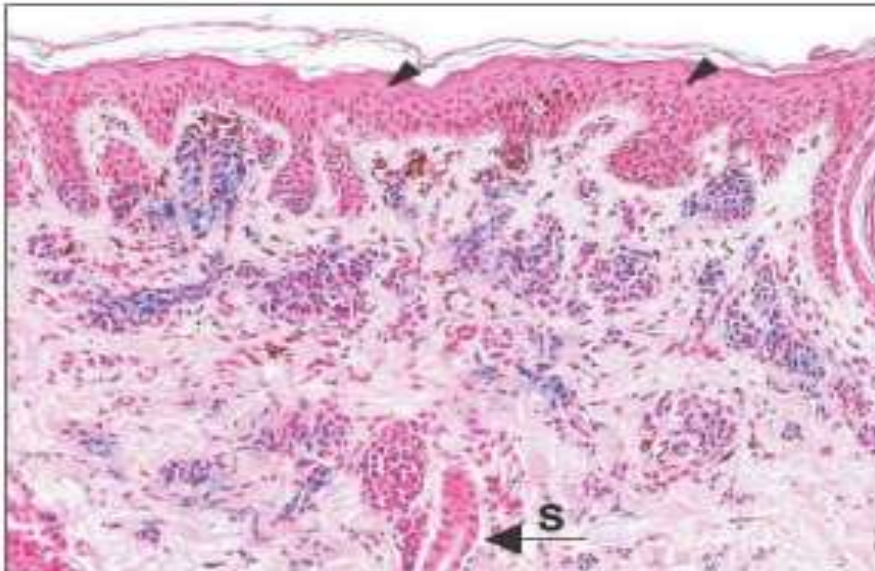
- “Gold Standard” δεν υπάρχει
- Μέχρι τώρα ο πιο διαδεδομένος biomarker είναι η ανίχνευση της ενεργότητας του ενζύμου Senescence-Associated β -Galactosidase (SA- β -gal) σε pH 6.0
 - Προϋποθέτει φρέσκο ιστό (βασίζεται στη ενζυμική ενεργότητα)
 - Δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) archival tissues

Ανίχνευση γηρασμένων κυττάρων

Μέχρι πρόσφατα ο πιο διαδεδομένος δείκτης είναι η ανίχνευση του ενζύμου *Senescence-Associated β -Galactosidase (SA- β -gal)* σε pH 6.0

- Προϋποθέτει **νωπό ιστό** (βασίζεται στην ενζυμική ενεργότητα)
- **Δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε μονιμοποιημένο υλικό**

Σπίλος



Ανίχνευση γηρασμένων κυττάρων σε αρχειακό υλικό

Ιστοχημική χρώση Sudan Black B - λιποφουσίνη

www.impactaging.com

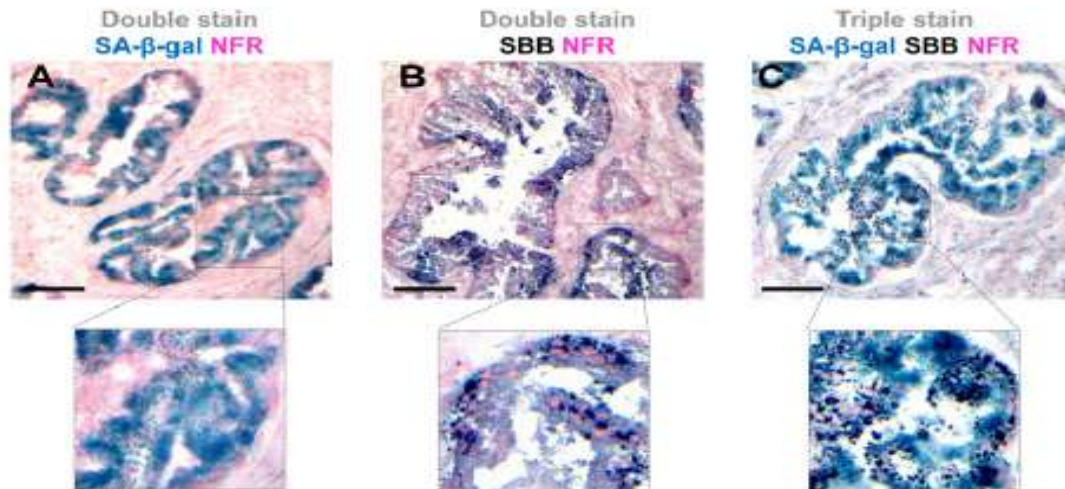
AGING, January 2013, Vol. 5 No 1

Research Paper

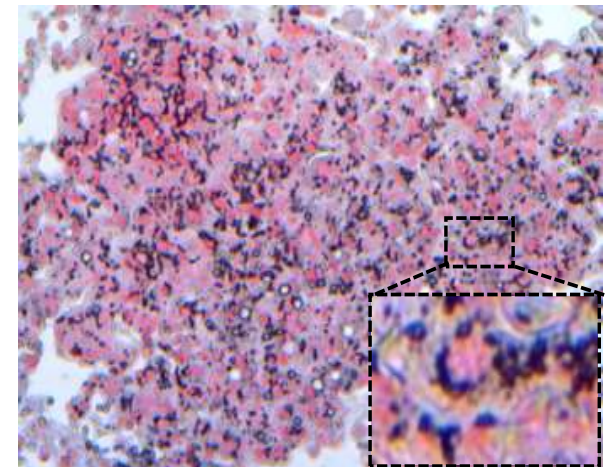
Specific lipofuscin staining as a novel biomarker to detect replicative and stress-induced senescence. A method applicable in cryo-preserved and archival tissues

Georgakopoulou EA^{1*}, Tsimaratou K^{1*}, Evangelou K^{1*}, Fernandez Marcos-PJ², Zoumpourlis V³, Trougakos IP⁴, Kletsas D⁵, Bartek J^{6,7}, Serrano M², and Gorgoulis VG^{1,8}

Benign Prostate Hyperplasia



K-rasV12 mouse lung adenomas



Ανίχνευση γηρασμένων κυττάρων σε αρχειακό υλικό

Υβριδική ιστοχημική/ανοσοϊστοχημική χρώση με τροποποιημένο χημικό ανάλογο του Sudan Black B (GL13)

Aging Cell (2016) pp1–6

Doi: 10.1111/ace.12545



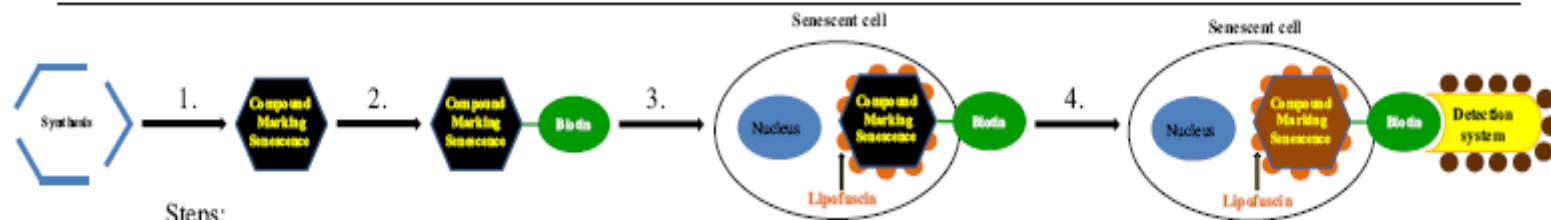
SHORT TAKE

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

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

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

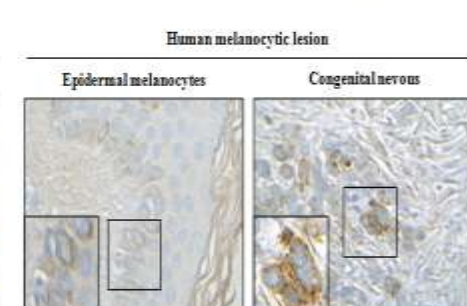
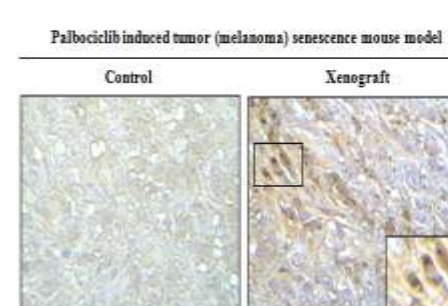
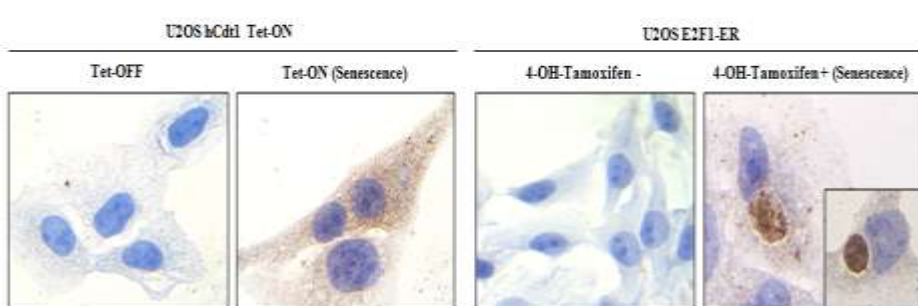
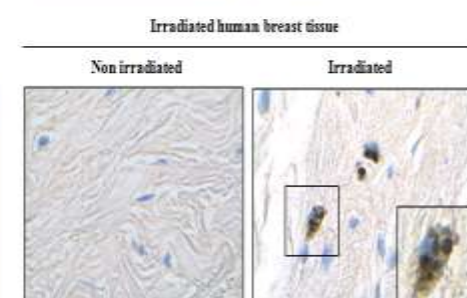
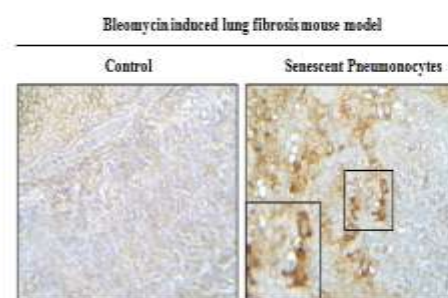
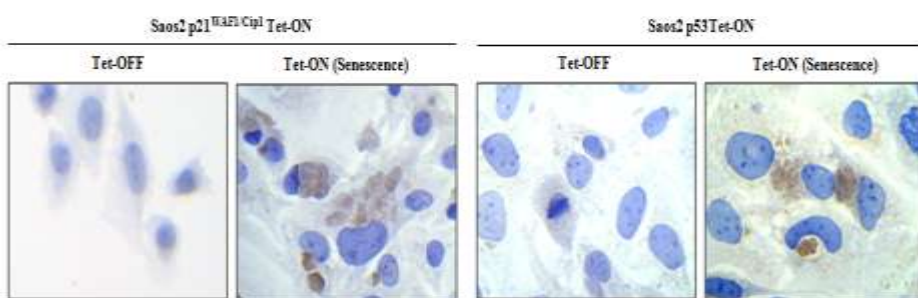
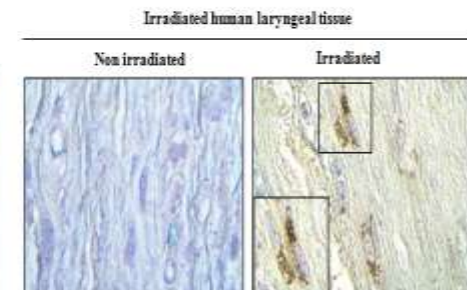
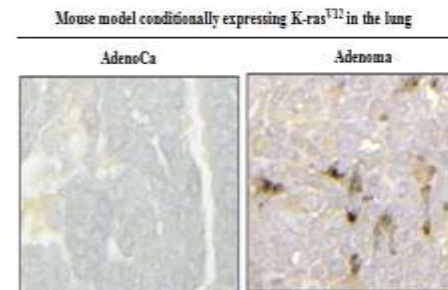
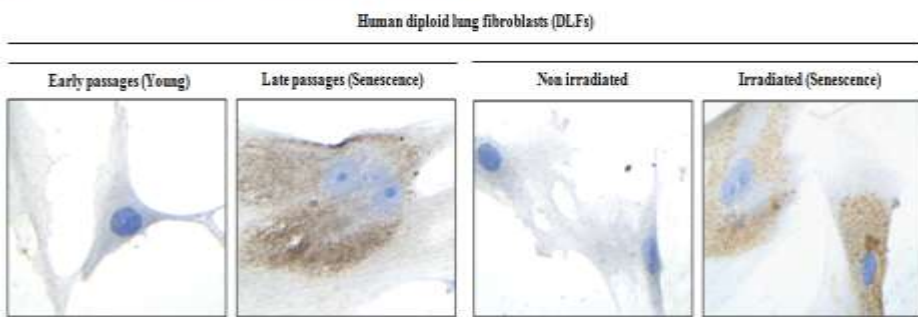
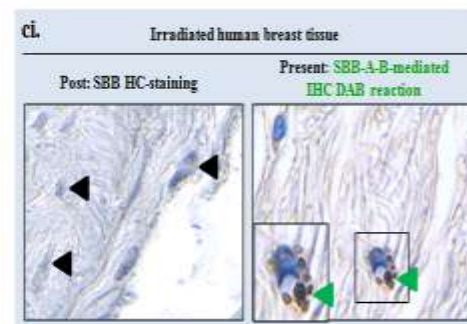
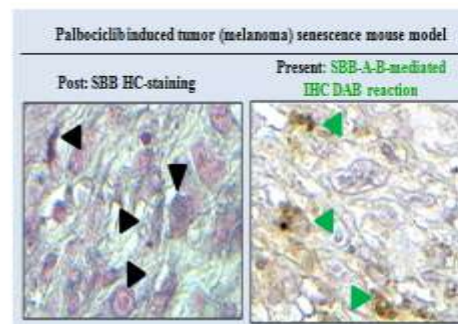
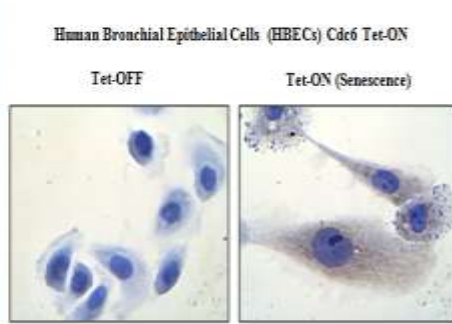
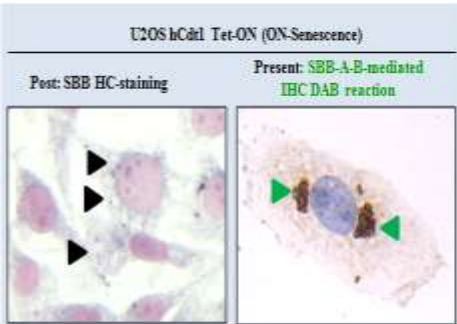
Cellular senescence is a fundamental biological process involved in ...



Steps:

- 1) Chemical synthesis
- 2) Biotin conjugation
- 3) Histochemical staining, confirming binding to Lipofuscin
- 4) Successive chromogenic reaction:  : 3,3'-Diaminobenzidine (DAB)

Ανίχνευση γηρασμένων κυττάρων σε αρχειακό υλικό



Senolytic drugs: παράγοντες που σκοτώνουν τα γηρασμένα κύτταρα ενεργοποιώντας απόπτωση

