



Υπερέκφραση της πρωτεΐνης 14-3-3σ κατά την ανάπτυξη νεφρικών παθολογιών

Μ. Ρίζου, Ε Φράγκου, Ν. Πράκουρα, Π. Καββαδάς, Χ. Χατζηαντωνίου, Χ. Γακιοπούλου, Γ. Λιάπης, Α. Χαρώνης



Η -omics προσέγγιση στην μελέτη των νεφροπαθειών

1. Πρωτεομική ανάλυση στο ζωικό μοντέλο UUO → Calreticulin

[Proteomics](#), 2008 Jun;8(12):2407-19. doi: 10.1002/pmic.200700831.

Altered expression of calreticulin during the development of fibrosis.

[Kypreou KP¹](#), [Kawadas P](#), [Karamessinis P](#), [Peroulis M](#), [Alberti A](#), [Sideras P](#), [Psarras S](#), [Capetanaki Y](#), [Politis PK](#), [Charonis AS](#).

[Am J Pathol](#), 2013 Nov;183(5):1474-87. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.07.014. Epub 2013 Sep 11.

Epithelial calreticulin up-regulation promotes profibrotic responses and tubulointerstitial fibrosis development.

[Prakoura N¹](#), [Politis PK](#), [Ihara Y](#), [Michalak M](#), [Charonis AS](#).

[Sci Rep](#), 2016 May 18;6:26235. doi: 10.1038/srep26235.

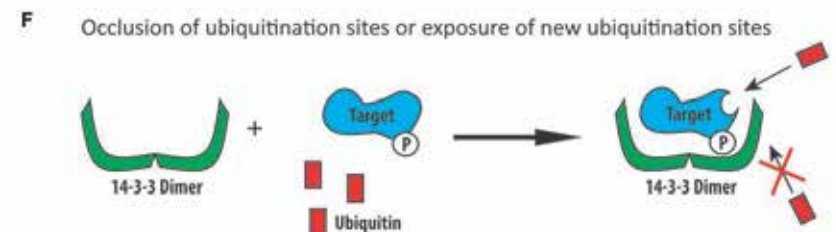
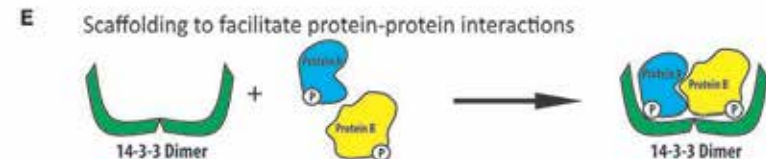
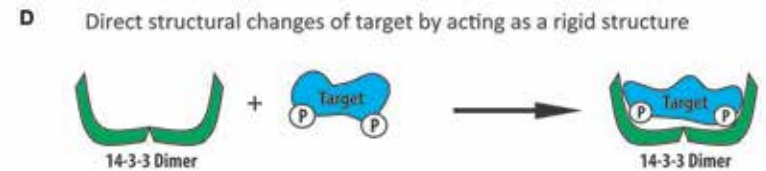
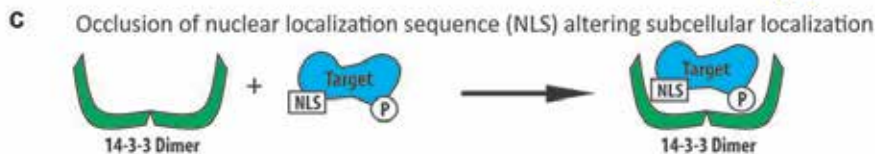
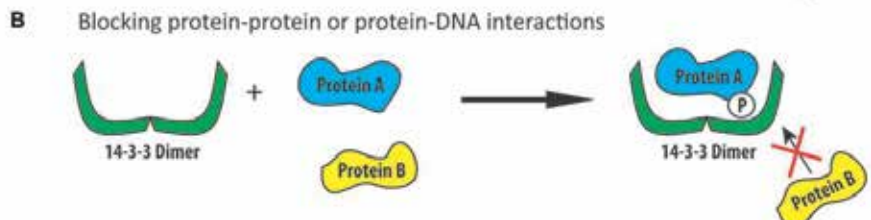
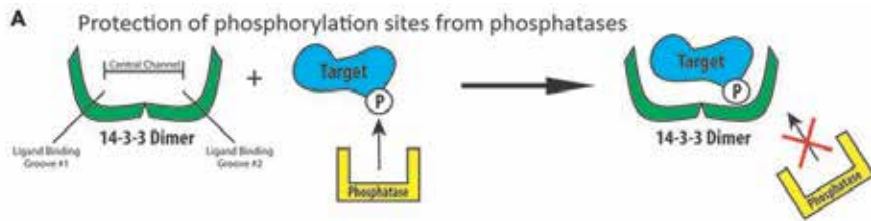
Whole-transcriptome analysis of UUO mouse model of renal fibrosis reveals new molecular players in kidney diseases.

[Arvaniti E¹](#), [Moulos P²](#), [Vakrakou A¹](#), [Chatziantoniou C³](#), [Chadjichristos C³](#), [Kavvadas P³](#), [Charonis A¹](#), [Politis PK⁴](#).

2. Πρωτεομική ανάλυση σε σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα που υπερεκφράζουν calreticulin → 14-3-3

Πρωτεΐνες 14-3-3

- Όξινες πρωτεΐνες, MB 28-33 kDa, επτά ισομορφές των 14-3-3 πρωτεϊνών από επτά διαφορετικά γονίδια
- Εκφράζονται σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα. Η έκφραση των ισομορφών στα κύτταρα και στους ιστούς διαφέρει.
- **Παίζουν ρόλο στη ρύθμιση πολλών σηματοδοτικών μονοπατιών.**



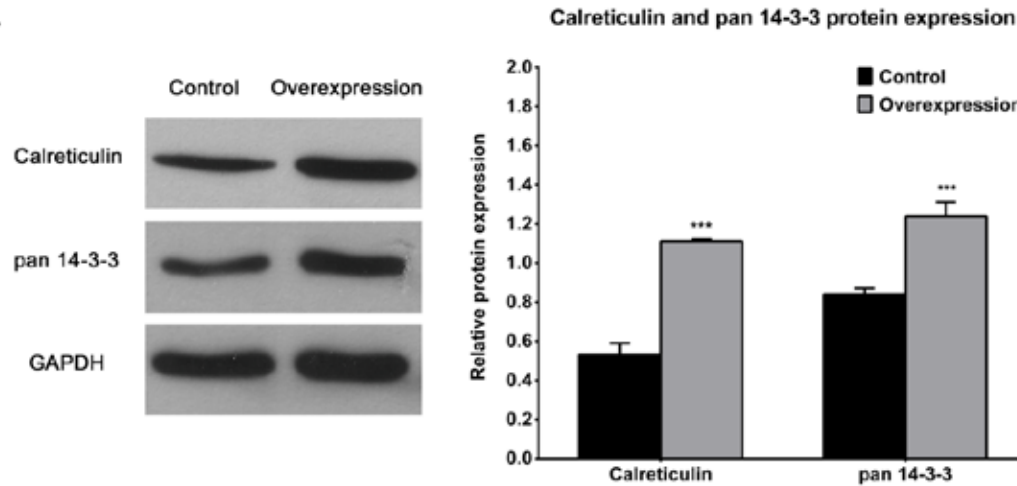
Σκοπός της μελέτης

- Διερεύνηση του ρόλου των μελών της οικογένειας των 14-3-3 πρωτεϊνών και κυρίως της ισομορφής 14-3-3σ, κατά την ανάπτυξη των νεφρικών παθολογιών
- Διερεύνηση του πιθανού μηχανισμού ρύθμισης της έκφρασης της 14-3-3σ.

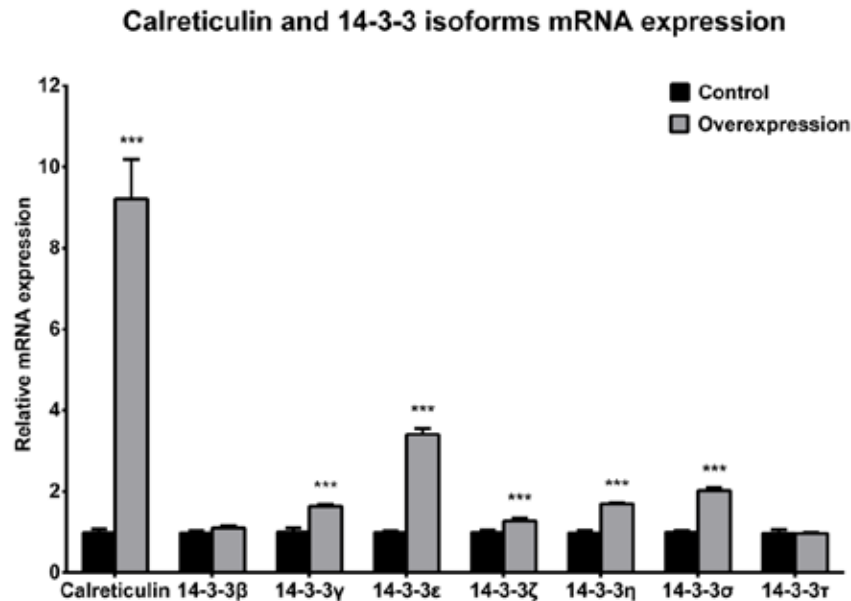
Έκφραση των πρωτεϊνών 14-3-3 *in vitro*

- Μελέτη σε σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα που υπερεκφράζουν calreticulin

A

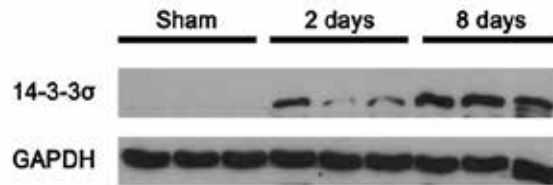
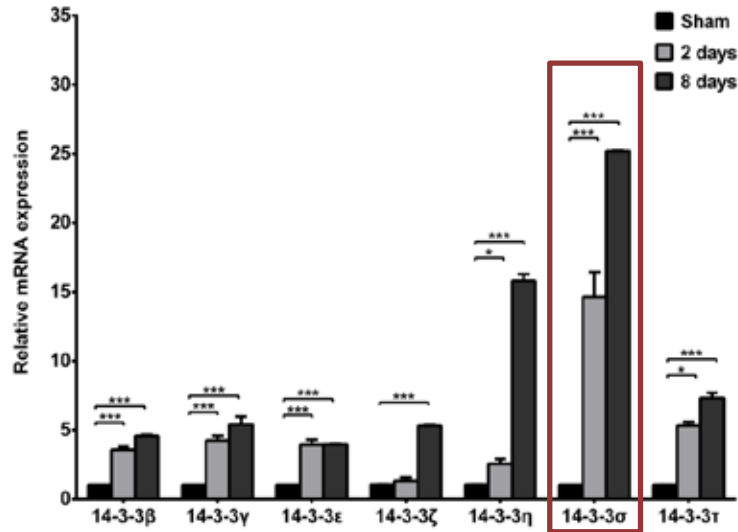


B

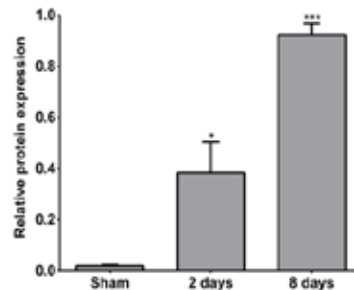


Έκφραση των πρωτεϊνών 14-3-3 στο μοντέλο UUO

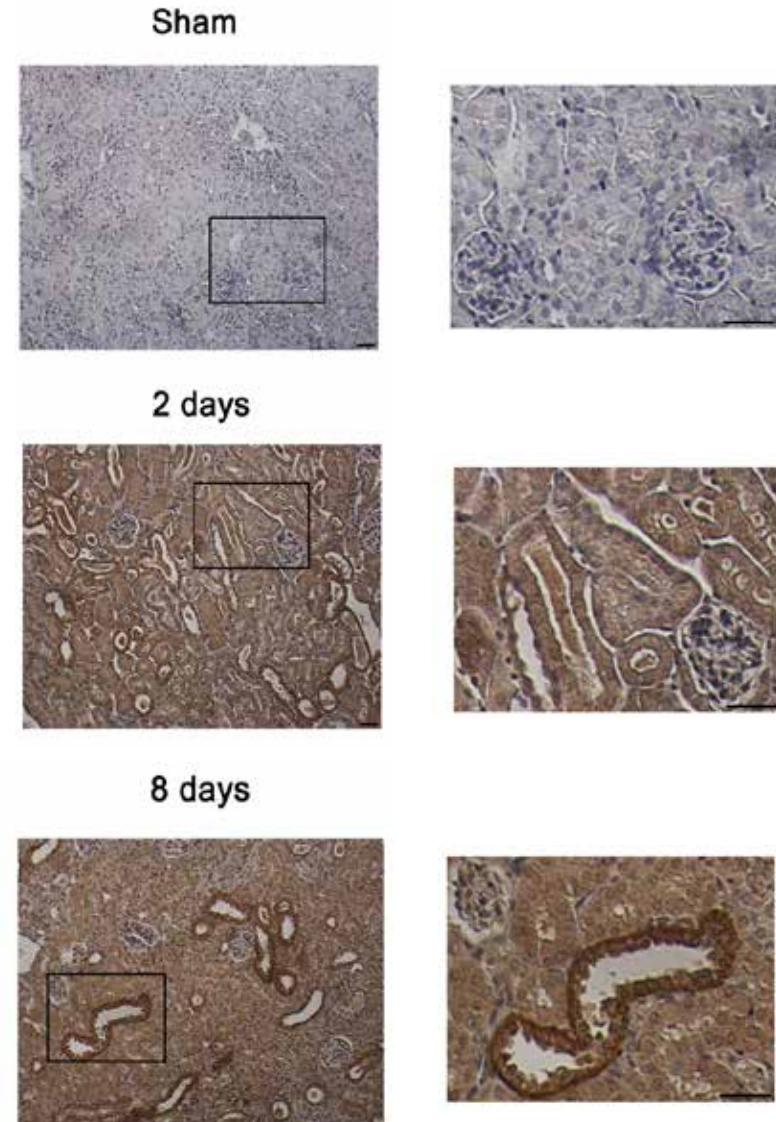
14-3-3 isoforms mRNA expression



14-3-3σ protein expression

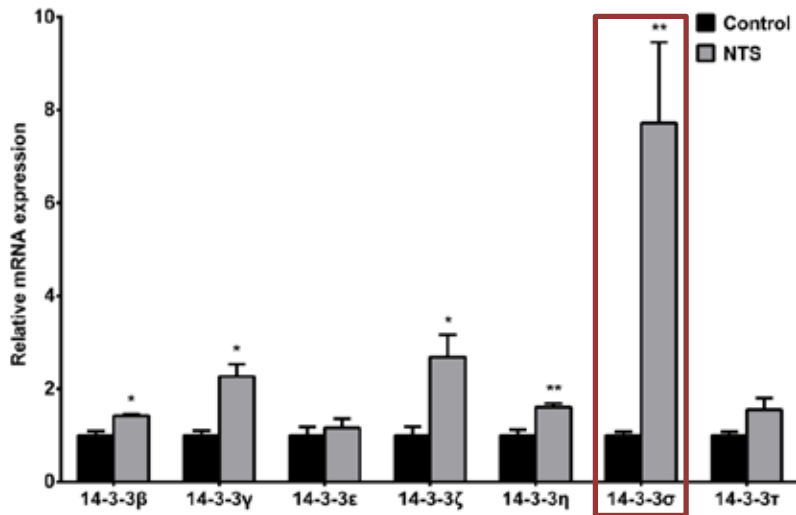


Immunohistochemistry for 14-3-3σ in mouse UUO

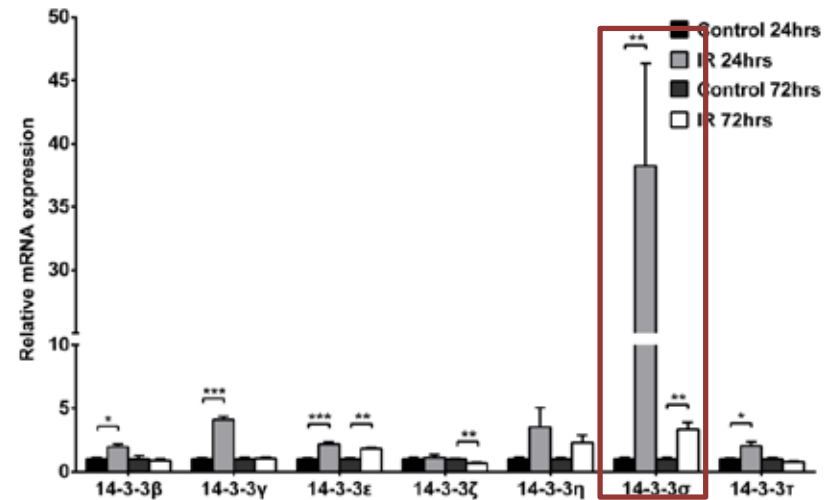


Έκφραση των πρωτεϊνών 14-3-3 στα μοντέλα NTS και IR

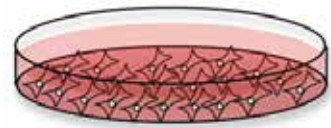
14-3-3 isoforms mRNA expression in NTS model



14-3-3 isoforms mRNA expression in IR model

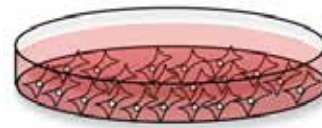


Η υποξία επάγει την έκφραση της 14-3-3σ *in vitro*



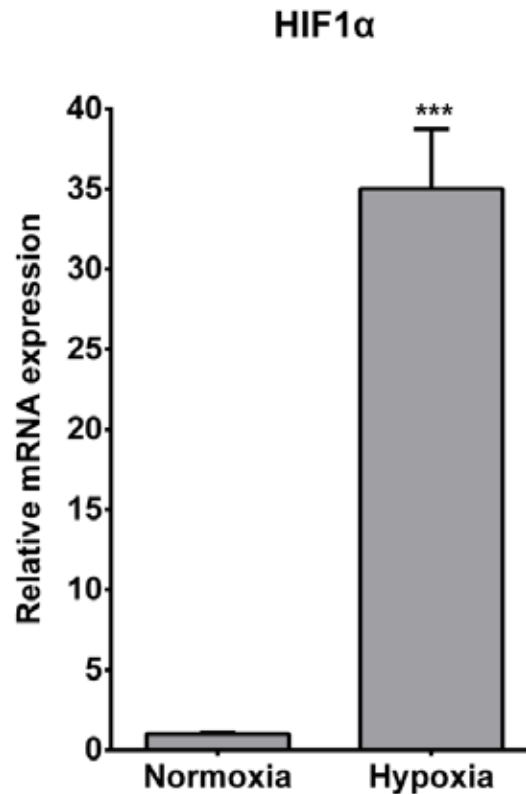
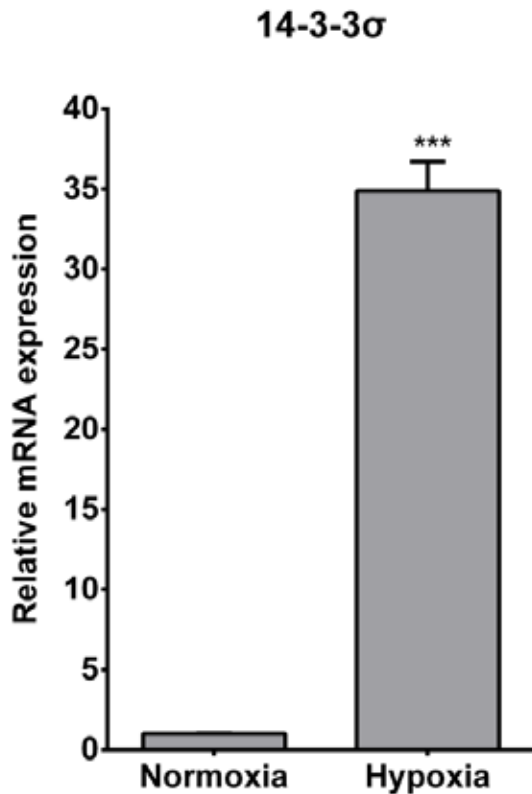
Tubular epithelial cells

Incubation with mineral oil
in 37°C for 1 hour

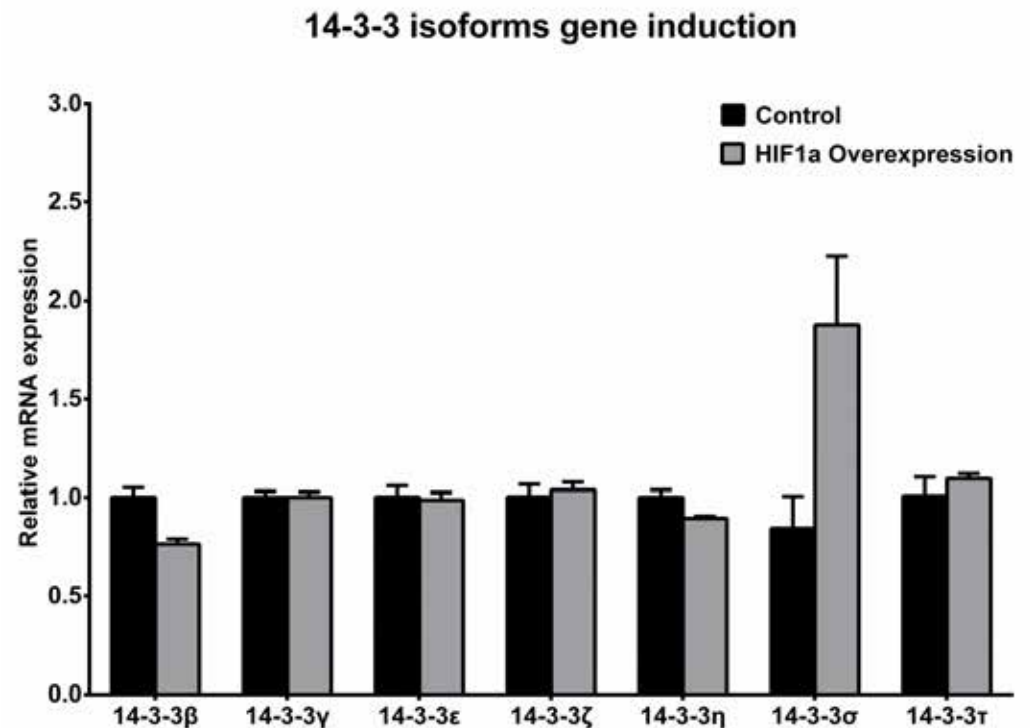
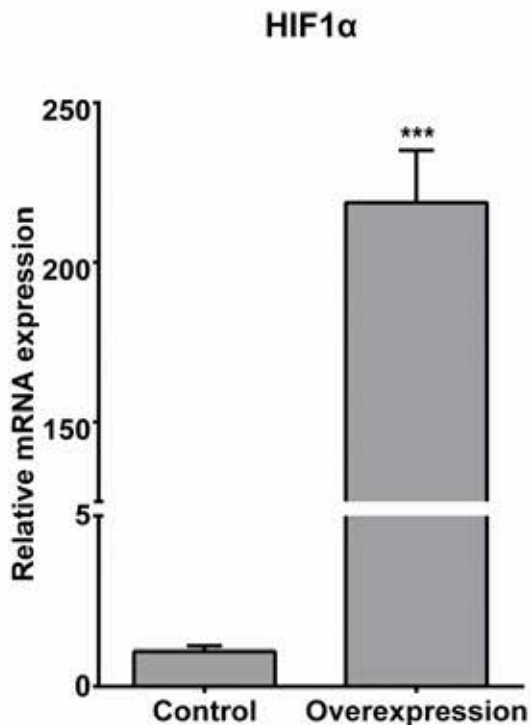
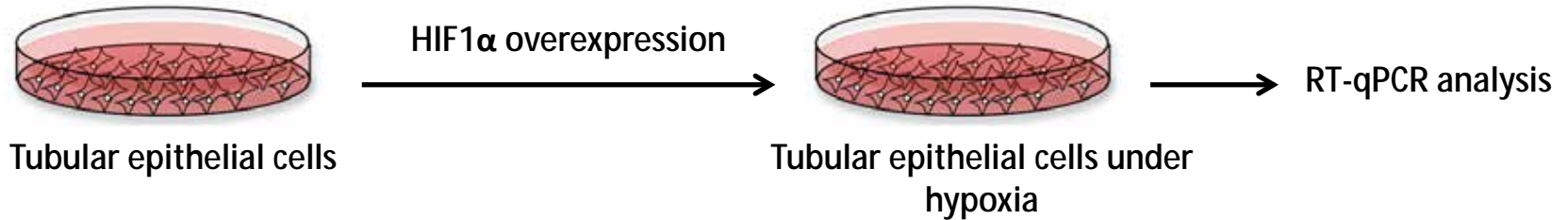


Tubular epithelial cells under
hypoxia

RT-qPCR analysis



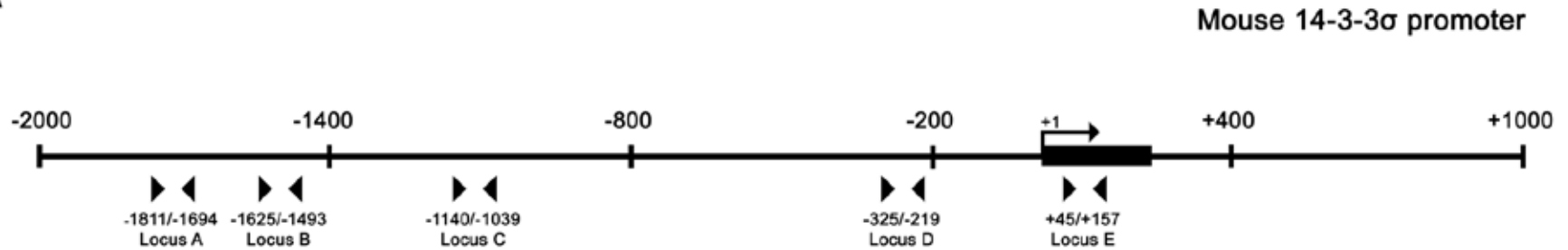
Η υποξία επάγει την έκφραση της 14-3-3σ *in vitro*



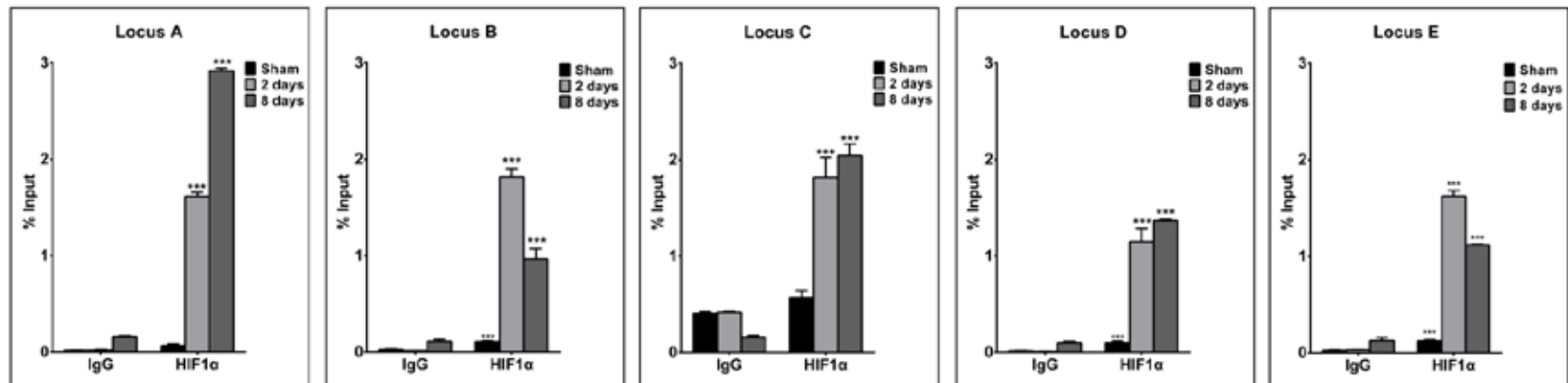
Ο HIF1α αλληλεπιδρά με τον υποκινητή της 14-3-3σ *in vivo*

ChIP analysis in mouse UUO model

A



B



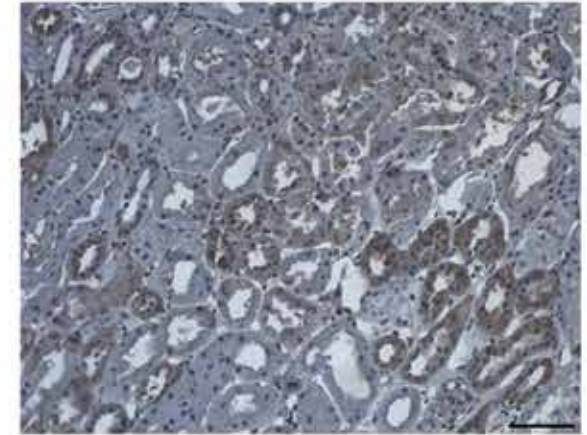
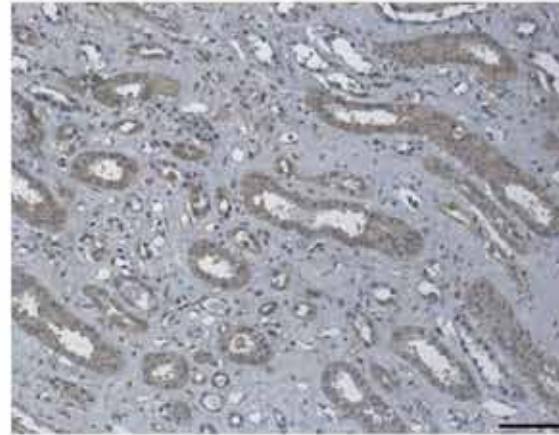
Έκφραση των 14-3-3 πρωτεϊνών σε νεφροπάθειες

Control

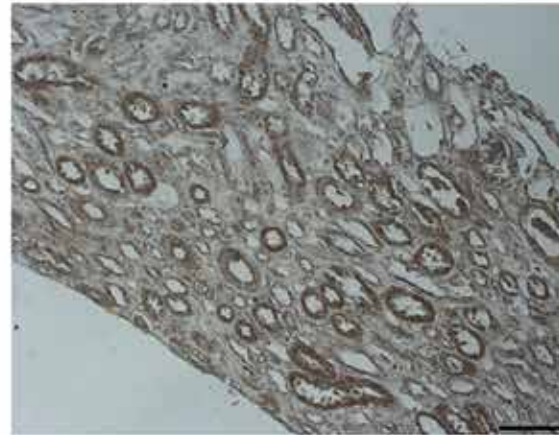
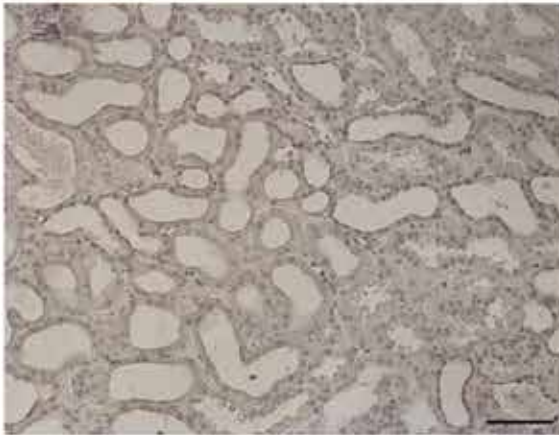
IgA Nephropathy

Membranous Nephropathy

pan 14-3-3



14-3-3σ



Συμπεράσματα

- Οι πρωτεΐνες 14-3-3 εντοπίζονται στα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα που υπερεκφράζουν calreticulin.
- Η πλειοψηφία των 14-3-3 ισομορφών υπερεκφράζονται σε ζωικά μοντέλα νεφρικών παθήσεων (UUO, NTS, IR). Η ισομορφή 14-3-3σ παρουσιάζει την μεγαλύτερη αύξηση στην έκφραση της και στα τρία μοντέλα.
- Η υποξία επάγει την έκφραση της 14-3-3σ *in vitro*.
- Ο μεταγραφικός παράγοντας HIF1α αλληλεπιδρά με τον υποκινητή της 14-3-3σ *in vivo*.
- Η πρωτεΐνη 14-3-3σ εντοπίζεται στα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα ασθενών με IgA και Μεμβρανώδη νεφροπάθεια.

**THE FAMILY OF 14-3-3 PROTEINS AND SPECIFICALLY 14-3-3 σ ARE
UPREGULATED DURING THE DEVELOPMENT OF RENAL PATHOLOGIES**

Myrto Rizou^{1*}, Eleni A. Frangou^{1*}, Filio Marineli¹, Harikleia Gakiopoulou², George Liapis²,
Niki Prakoura^{1,3}, Jerome Zoidakis¹, Panagiotis Kavvadas³, Christos Chatziantoniou³,
Manousos Makridakis¹, Antonia Vlahou¹, John Boletis⁴, Demetrios Vlahakos⁵, Dimitrios
Goumenos⁶, Evgenios Daphnis⁷, Christos Iatrou⁸, Aristidis S. Charonis¹

Thank you!

Dr Charonis lab, BRFAA

Dr Elena Frangou

Valeria Kaltezioti, MSc, lab technician

George Barkas, PhD candidate

Dora Manolakou, MSc student

Dr Chatziantoniou lab, INSERM

Niki Prakoura, PhD

Panos Kavvadas, PhD

Medical School, Athens

Dr Hara Gakiopoulou

Dr George Liapis