

## Περίληψη

Τα οιστρογόνα, ανήκουν στην οικογένεια των στεροειδών ορμονών και ρυθμίζουν πληθώρα βιολογικών διεργασιών όπως το μεταβολισμό, την ανάπτυξη και αναπαραγωγή, μέσω της αλληλεπίδρασής τους με τους αντίστοιχους υποδοχείς των οιστρογόνων (υπότυποι άλφα και βήτα, ERα και ERβ και αντίστοιχες ισομορφές αυτών), οι οποίοι εντοπίζονται σε διάφορα υποκυτταρικά οργανίδια όπως στον πυρήνα, στο κυτταρόπλασμα, στις μεμβράνες και στα μιτοχόνδρια. Τα οιστρογόνα μέσω γενωμικών και μη γενωμικών μηχανισμών δράσης, ελέγχουν τη λειτουργία και φυσιολογία πολλών συστημάτων στον οργανισμό όπως το νευρικό, το καρδιαγγειακό και το σκελετικό σύστημα, και εμπλέκονται σε παθολογικές καταστάσεις, όπως ο καρκίνος του μαστού και τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Δεδομένης μάλιστα της παρεμβολής πληθώρας ενδοκρινικών διαταρακτών στην οιστρογονική σηματοδότηση, η κατανόηση και η αποσαφήνιση των βιοχημικών μηχανισμών δράσης των υποδοχέων οιστρογόνων καθώς και η παρέκκλιση αυτών από τη φυσιολογική τους λειτουργία είναι ύψιστης σημασίας για την αντιμετώπιση οιστρογόνο εξαρτώμενων παθολογικών καταστάσεων. Στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής διερευνήθηκε ο ρόλος του μιτοχονδριακού ERβ και ελέγχθηκε η πιθανή οιστρογονική δράση αλάτων αργιλίου, και συγκεκριμένα του υδροξυ-χλωριούχου αργιλίου σε καρκινικά κύτταρα μαστού και σε νευροβλαστωματικά κύτταρα. Τα αποτελέσματα των μελετών υποδεικνύουν την οιστρογονική δράση του αργιλίου, η οποία μεσολαβεί με μέσω του ERα, καθώς παρουσία αργιλίου αυξάνονται τα πρωτεϊνικά επίπεδα του ERα, σε ERα θετικά κύτταρα μαστού του ανθρώπου, αυξάνοντας παράλληλα τόσο τα πρωτεϊνικά επίπεδα, όσο και τα επίπεδα mRNA γονιδίων-στόχων της οιστρογονικής σηματοδότησης. Δράσεις οι οποίες αναιρούνται παρουσία του ανταγωνιστή οιστρογόνων ICI 182 780 (ICI) και δεν παρατηρούνται σε ERα αρνητικά κύτταρα μαστού. Πειραματικά δεδομένα μας υποδεικνύουν ότι ο μηχανισμός, μέσω του οποίου το αργίλιο επηρεάζει τα πρωτεϊνικά επίπεδα του ERα είναι, μεταξύ άλλων, η πιθανή παρεμβολή του σε μηχανισμούς αποικοδόμησης του υποδοχέα, οι οποίοι ενεργοποιούνται κατόπιν φωσφορυλίωσής τους στο κατάλοιπο της Ser118. Αύξηση των επιπέδων ERα, παρουσία ιόντων αργιλίου, πιθανόν να συντελεί στην ανάπτυξη και στην εξέλιξη καρκινογένεσης σε κύτταρα μαστού. Επίσης, μέσω της αρνητικής ρύθμισης που ασκεί ο ERα στην έκφραση και δράση του ERβ πιθανόν να επηρεάζονται προστατευτικές δράσεις, οι οποίες επιτελούνται μέσω του ERβ, σε ERβ θετικά κύτταρα. Σε συμφωνία με την υπόθεση αυτή, παρουσία ιόντων αργιλίου μειώνονται τόσο τα πρωτεϊνικά επίπεδα, όσο και τα επίπεδα mRNA του ERβ σε κύτταρα νευροβλαστώματος. Η μείωση αυτή συνοδεύεται από ενεργοποίηση αποπτωτικών μηχανισμών, και πιθανόν να σχετίζεται με τον παρατηρούμενο νευροεκφυλισμό, υπό συνθήκες συσσώρευσης ιόντων αργιλίου. Η παρουσία αλάτων αργιλίου αυξάνει επίσης την περιπυρηνική και πιθανώς μιτοχονδριακή εντόπιση των υποδοχέων,

επιηρεάζοντας έτσι τις μιτοχονδριακές λειτουργίες. Οι μελέτες μας σχετικά με τον ρόλο του μιτοχονδριακού ERβ σε νευροβλαστωματικά κύτταρα που υπερεκφράζουν τον ERβ με μιτοχονδριακή στόχευση (mtERβ) ανέδειξαν την ικανότητα του mtERβ να επάγει τη μεταγραφή μιτοχονδριακά κωδικοποιούμενων γονιδίων, μέσω της αλληλεπίδρασης του mtERβ τόσο με οιστρογόνο-εξαρτώμενα στοιχεία (EREs) όσο και με στοιχεία απόκρισης στον παράγοντα CREB (CREs), τα οποία βρίσκονται στη D-loop του μιτοχονδριακού DNA. Επίσης, ο χαρακτηρισμός πρωτεϊνών θερμικού σοκ και συστατικών του συμπλόκου V, ως αλληλεπιδρώντα με τον mtERβ μόρια, συντελεί στην κατανόηση των μηχανισμών εισόδου και δράσης του υποδοχέα στα μιτοχόνδρια.

Λέξεις κλειδιά: υποδοχείς οιστρογόνων, αργίλιο, μιτοχόνδρια, καρκίνος, νευρικό σύστημα