



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΜΣ «ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ»

«ΜΗΧΑΝΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ»

Αντώνης Ν. Γαργαλιώνης MD, MSc, PhD

Εργαστηριακό Διδακτικό Προσωπικό

Ιατρικής Μικροβιολογίας-Κλινικής Βιοχημείας

Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Αθηνών

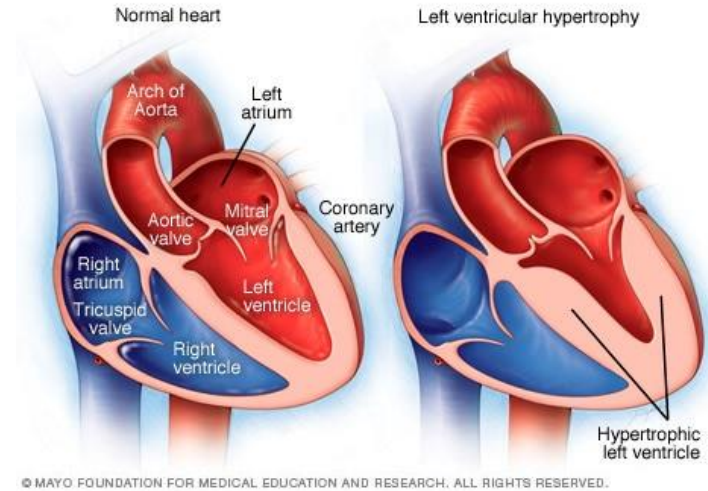
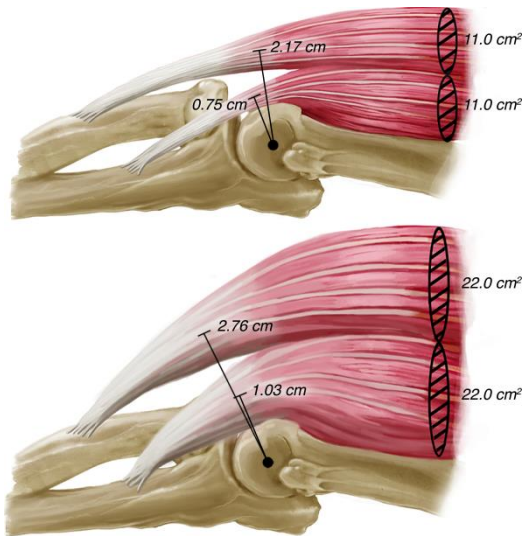
9-11-2022

Ορισμοί

Η Εμβιομηχανική ασχολείται με τη μελέτη των δυνάμεων που ασκούνται σε βιολογικά συστήματα και συγκεκριμένα στον άνθρωπο καθώς και με την κίνηση του σε διάφορες δραστηριότητες

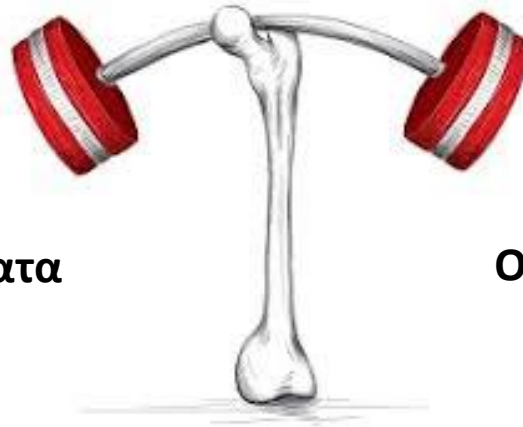
Η Μηχανοβιολογία ασχολείται με την επίδραση σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο των μηχανικών δυνάμεων στην φυσιολογία και την παθολογία των ιστών και των κυττάρων.

Υπερτροφία των μυών



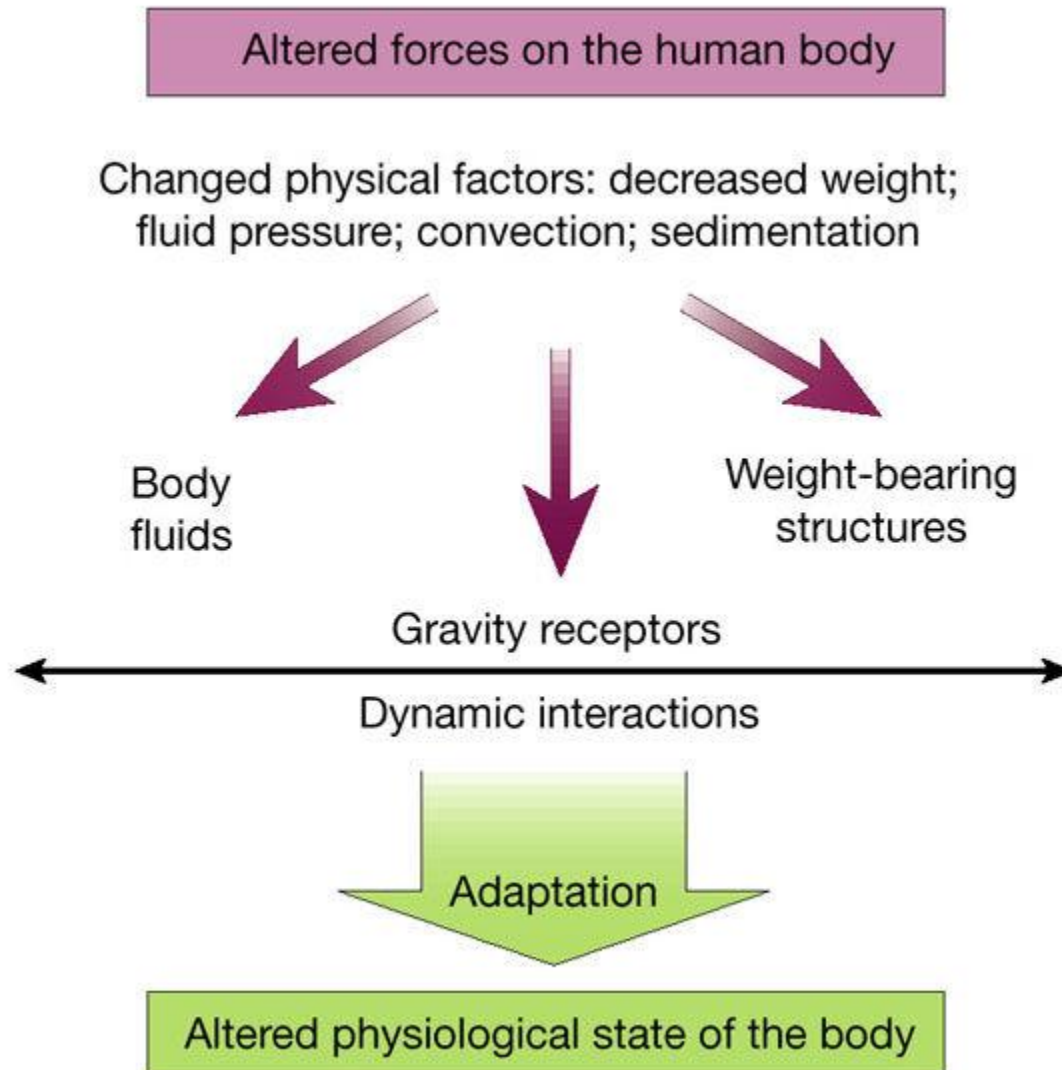
PeerJ. 2015 Nov 30;3:e1462. doi: 10.7717/PeerJ.2015.3.1462
Vigotsky AD, Contreras B, Beardsley C.

Οστικά κατάγματα



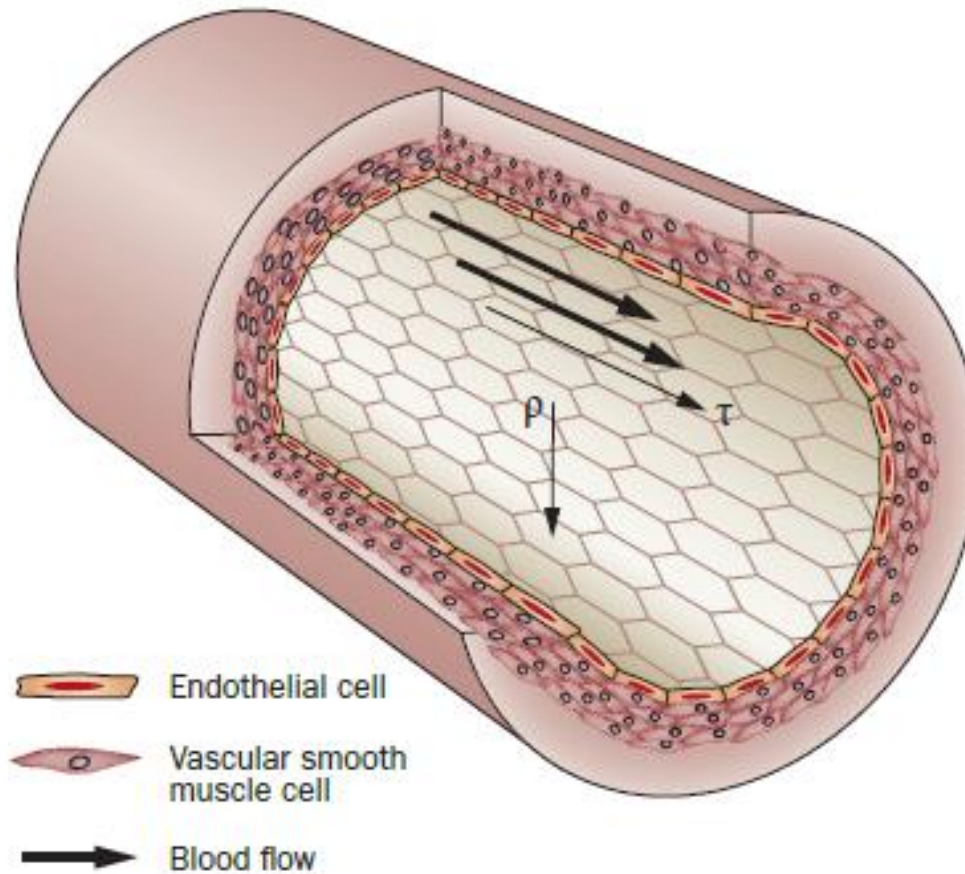
Οστική αναδόμηση / αναδιαμόρφωση

Η διαφοροποίηση των μηχανικών δυνάμεων αλλάζει τη φυσιολογία του οργανισμού



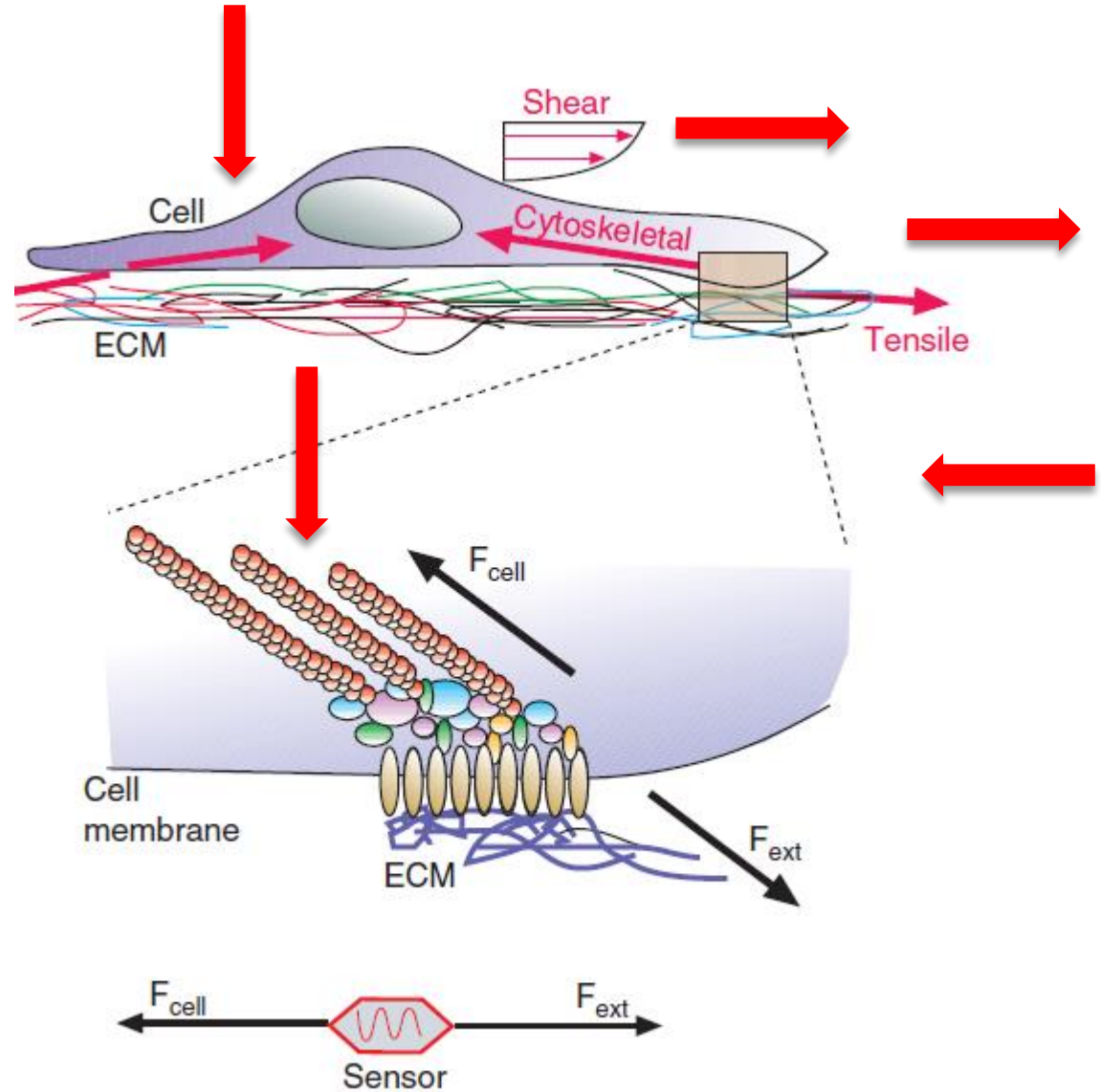
Ιστο-ειδικές δυνάμεις (tissue-specific forces)

Διατμητική τάση των υγρών = shear stress



Οι δυνάμεις που δέχεται ένα κύτταρο

- Δυνάμεις μηχανικής τάσης από την ΕΟΜ (εξωκυττάρια θεμέλια ουσία)
- Συμπιεστικές δυνάμεις
- Υδροστατική πίεση
- Δυνάμεις που δημιουργούνται από τον κυτταροσκελετό
- Διατμητική τάση των υγρών

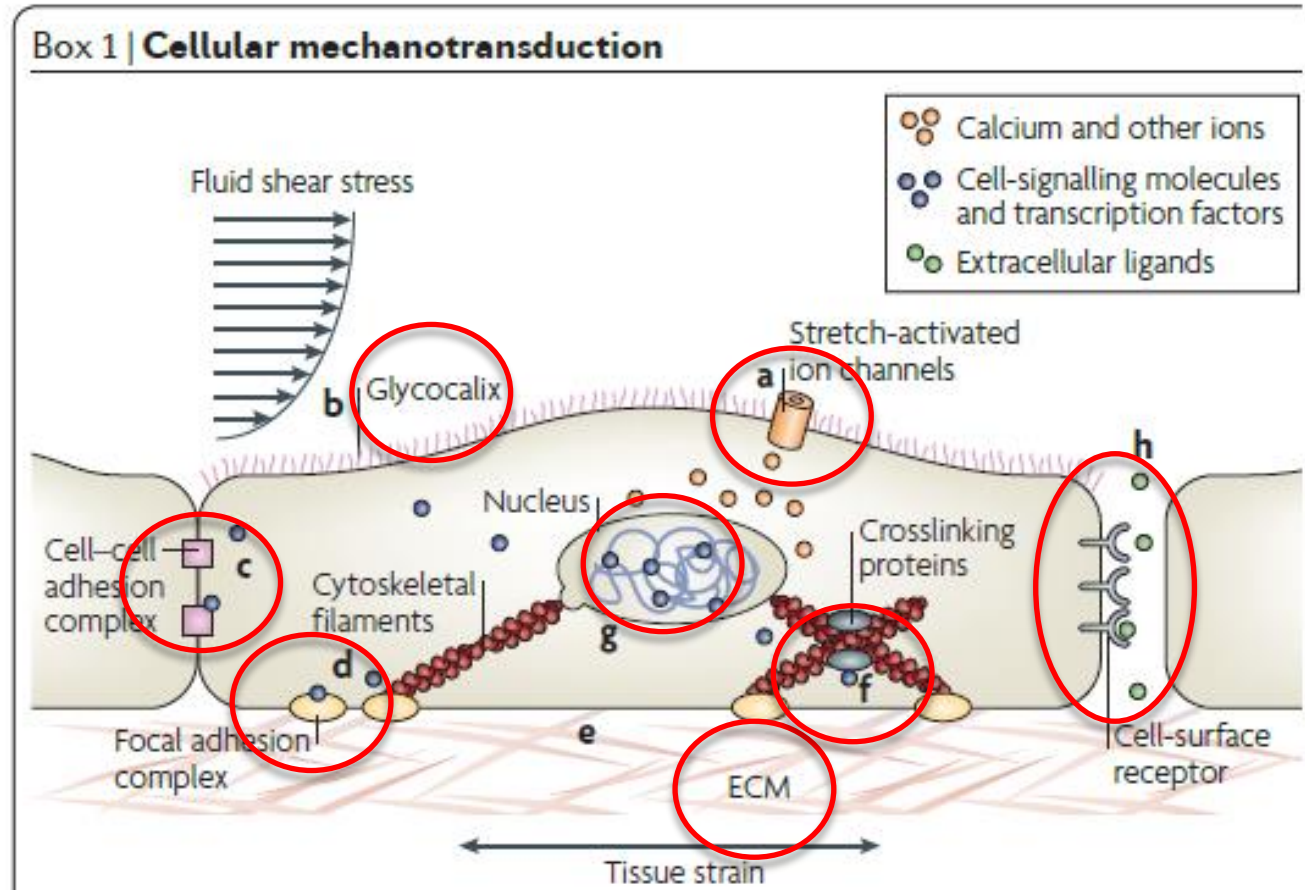


Κυτταρική Μηχανοδιέγερση

Η διαδικασία με την οποία τα κύτταρα αντιλαμβάνονται τα μηχανικού τύπου ερεθίσματα και τα μετατρέπουν σε ενδοκυττάρια βιοχημικά μηνύματα (μεταγωγή μηνυμάτων – signal transduction) για να ρυθμίσουν την απόκριση του κυττάρου.

ΕΡΓΑΛΕΙΑ

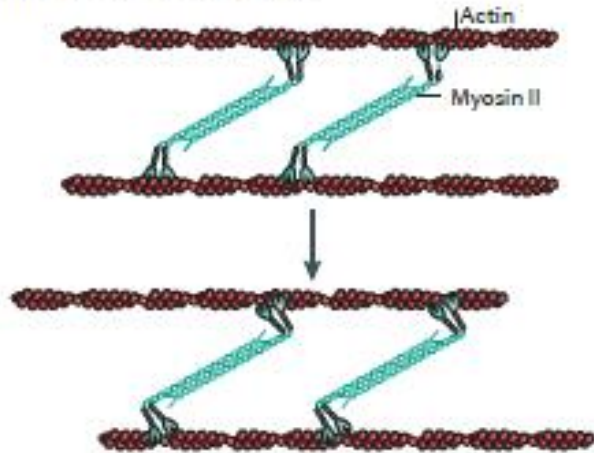
- Μηχανο-επαγόμενοι διάλυτοι ιόντων
- Πρωτεΐνες του γλυκοκάλυκα
- Πρωτεΐνες των συμπλόκων προσκόλλησης στις διακυτταρικές και κυττάρων-ΕΘΜ αλληλεπιδράσεις
- Αλλαγές στη σύσταση της ΕΘΜ
- Πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού
- Μηχανική απόκριση του πυρήνα
- Αλλαγές στην συγκέντρωση των προσδετών (ligands, π.χ. ορμονών – αυξητικών παραγόντων)



Τα Εργαλεία της Μηχανοδιέγερσης

A Machinery of mechanotransduction: fast dynamics

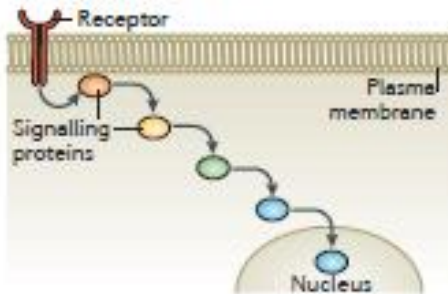
Aa Actomyosin contractility: s



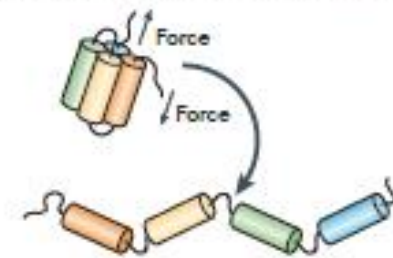
Ab Wave propagation: μ s-ms



Ad Signal transduction: s

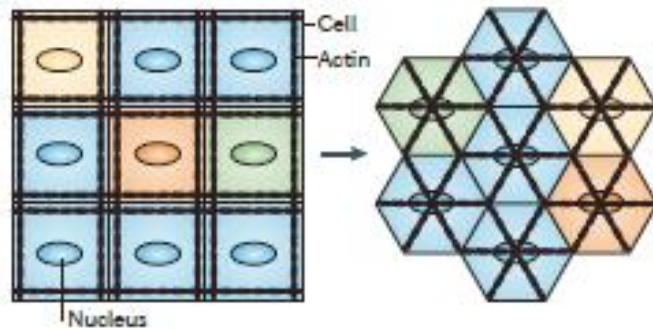


Ac Protein conformational change: ms-s



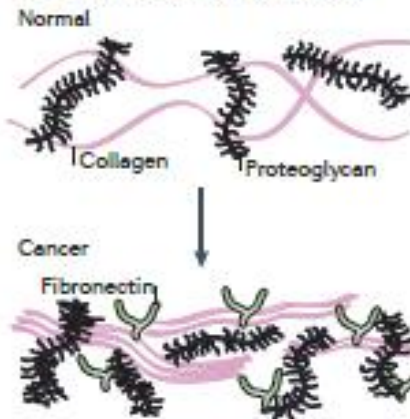
B Architectural regulators of mechanotransduction

Cell shape, connectivity and tissue geometry: min-days

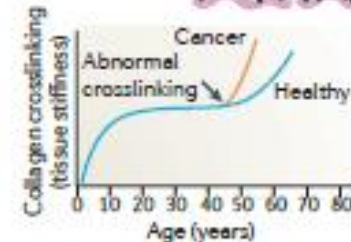
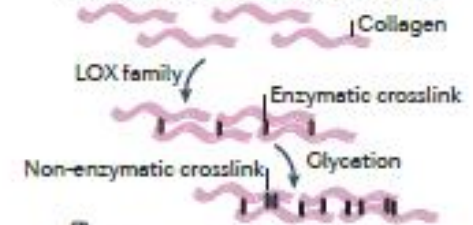


C Mechanisms of ECM remodelling

Ca ECM remodelling: hr2-months



Cb Collagen crosslinking: days-years



Εργαλεία της Κυτταρικής Μηχανοδιέγερσης: Οι πρωτογενείς κροσσοί

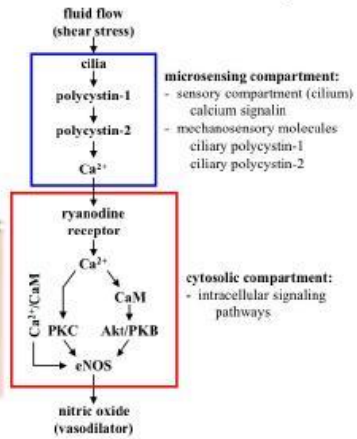
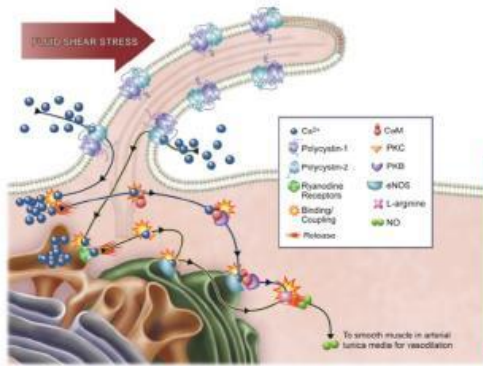
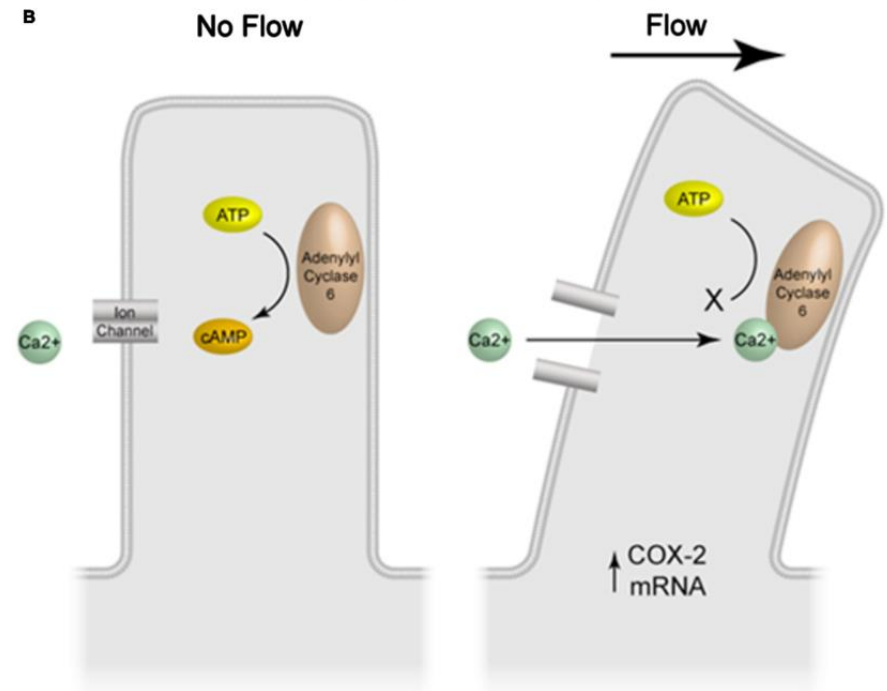
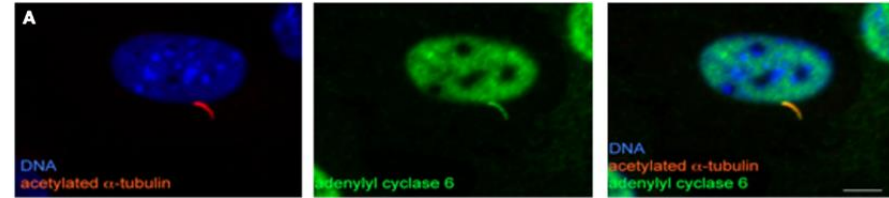
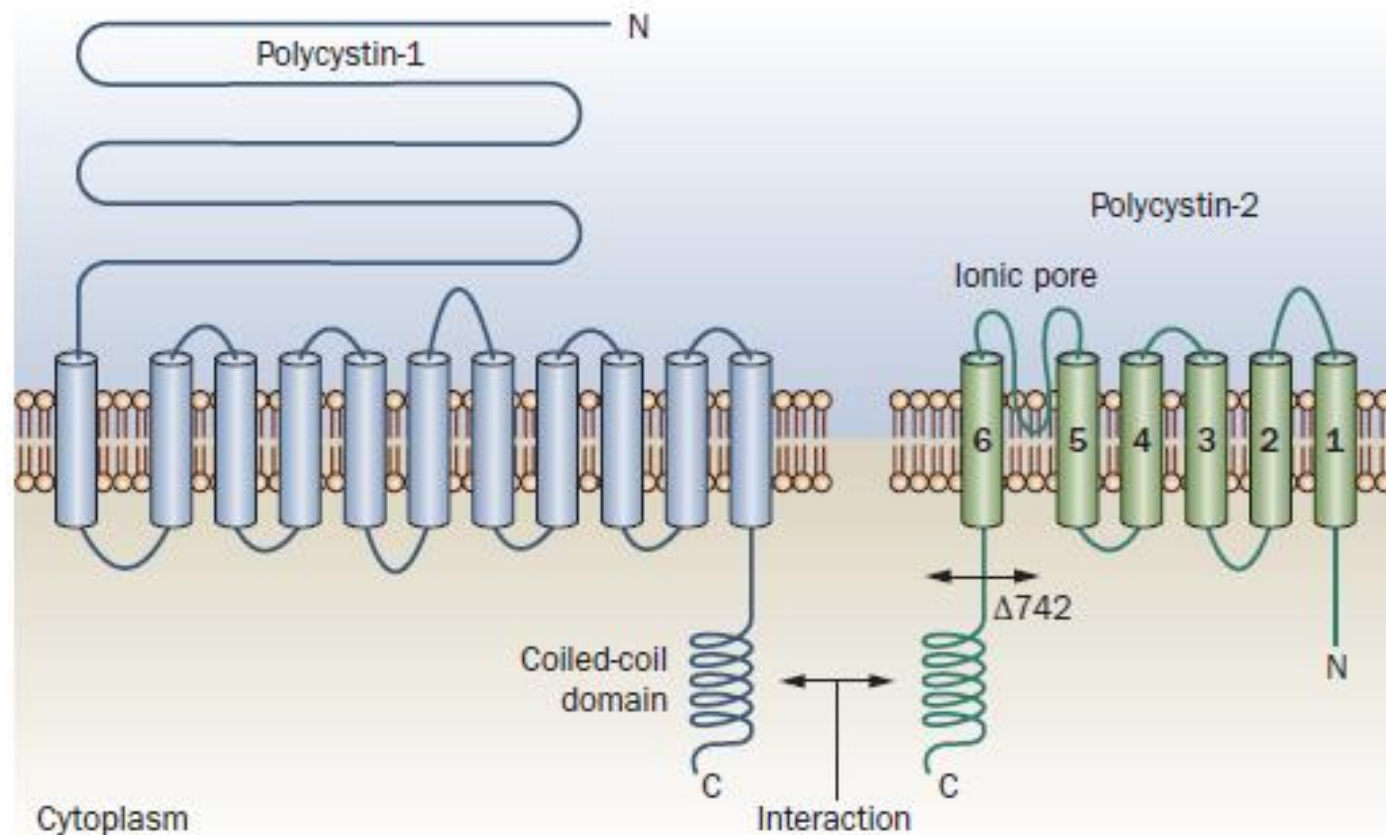


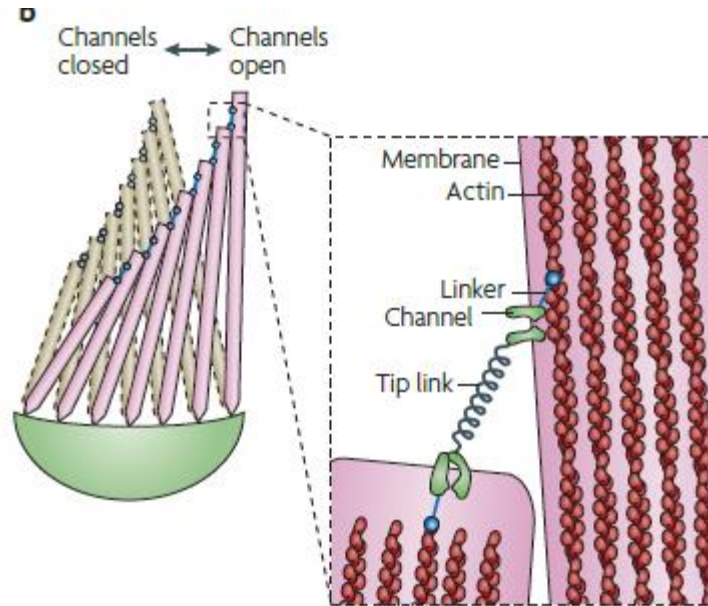
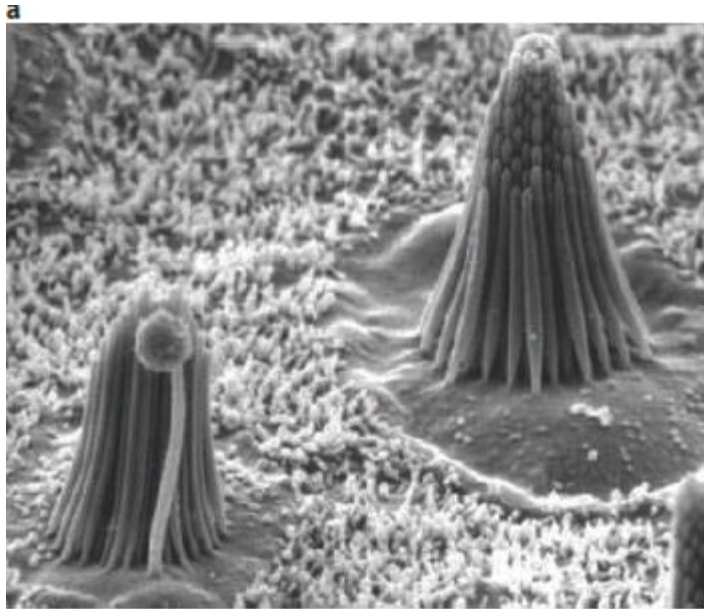
Figure 4



Εργαλεία της Κυτταρικής Μηχανοδιέγερσης: Πολυκυστίνες 1 και 2



Μηχανοδιέγερση στα τριχωτά κύτταρα του αυτιού



Ασθένειες που σχετίζονται με βλάβες στη Μηχανοδιέγερση

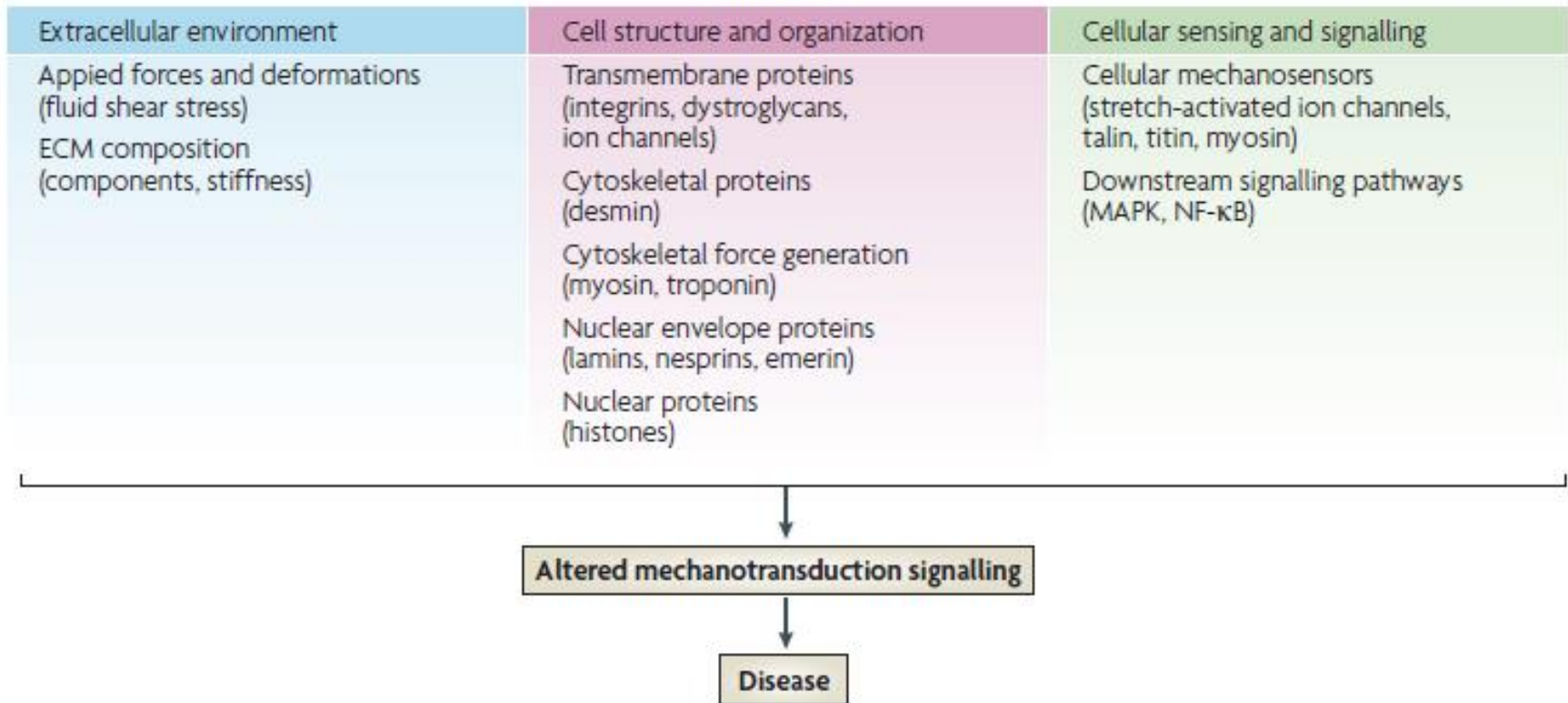
Table 1 | **Diseases associated with defects in mechanotransduction**

Disease	Primary cells/tissues affected	Selected references
Deafness	Hair cells in the inner ear	6
Arteriosclerosis	Endothelial and smooth muscle cells	10–13, 19
Muscular dystrophies and cardiomyopathies	Myocytes, endothelial cells and fibroblasts	35, 36, 41, 85
Osteoporosis	Osteoblasts	20
Axial myopia and glaucoma	Optic neurons and fibroblasts	43–45
Polycystic kidney disease	Epithelial cells	51, 52
Asthma and lung dysfunction	Endothelial cells and alveolar tissue	15, 21–23
Premature ageing (HGPS)	Multiple cell types and tissues	55, 57
Developmental disorders	Multiple cell types and tissues	46–50, 86
Cancer	Multiple cell types and tissues	2, 58–60, 68, 71, 73, 87
Potential immune system disorders	Leukocytes	24–26
Potential central nervous system disorders	Neurons	27, 28

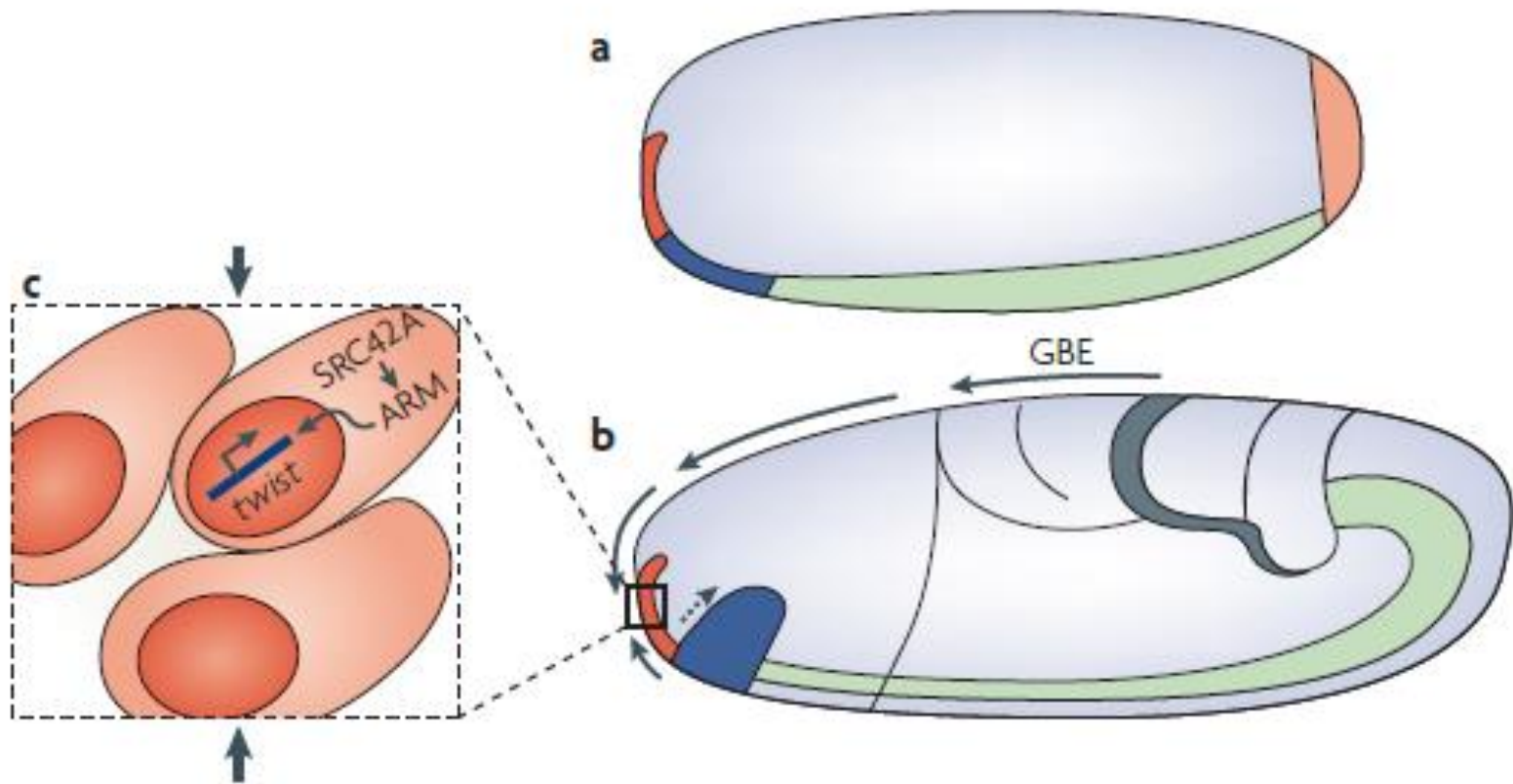
HGPS, Hutchinson–Gilford progeria syndrome.

Κοινά χαρακτηριστικά στις ασθένειες της Μηχανοδιέγερσης

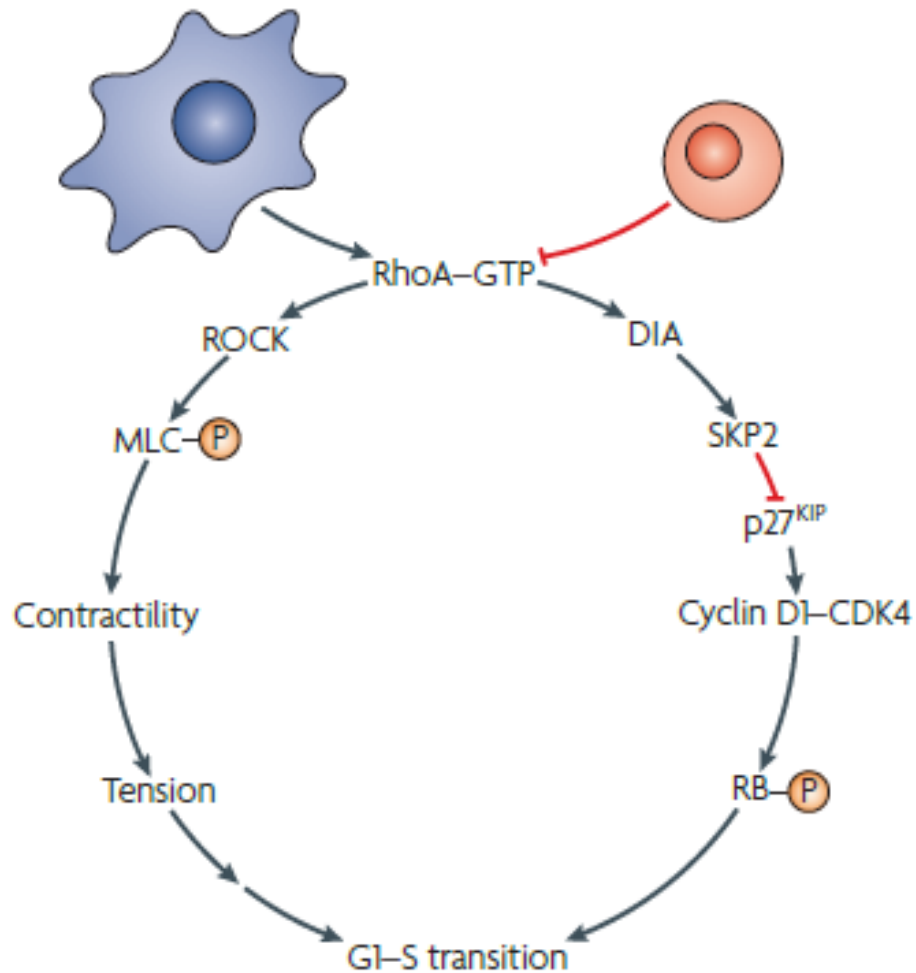
Common



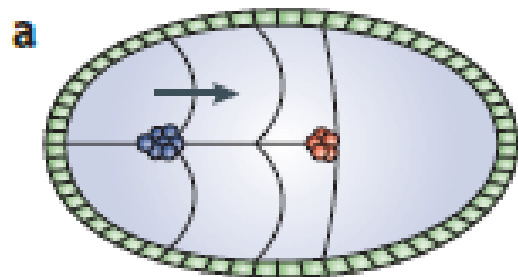
Μηχανική ρύθμιση της διαφοροποίησης



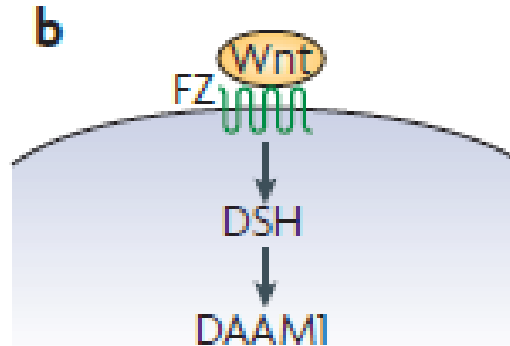
Το σχήμα του κυττάρου ελέγχει τον πολλαπλασιασμό μέσω της GTPάσης RhoA



Οι μηχανικές δυνάμεις ρυθμίζουν την οργάνωση των κυττάρων στον χώρο κατά τη διαφοροποίηση

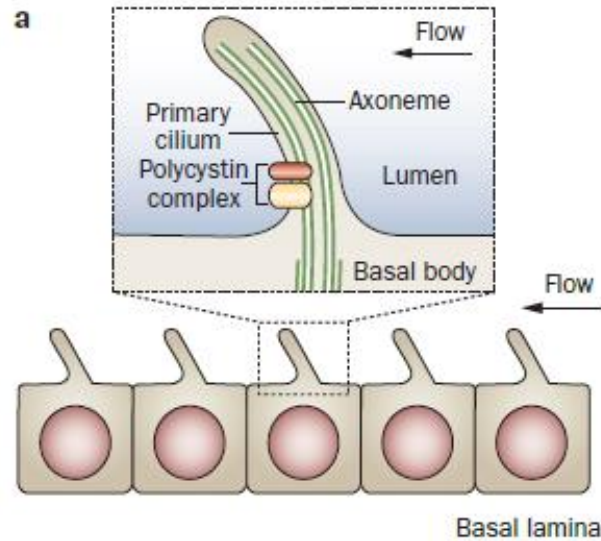


Cell stretching or force
↓
Tension
↓
MAL nuclear transduction
↓
MAL- and SRF-mediated gene expression
↓
Robust actin cytoskeleton in migrating cells

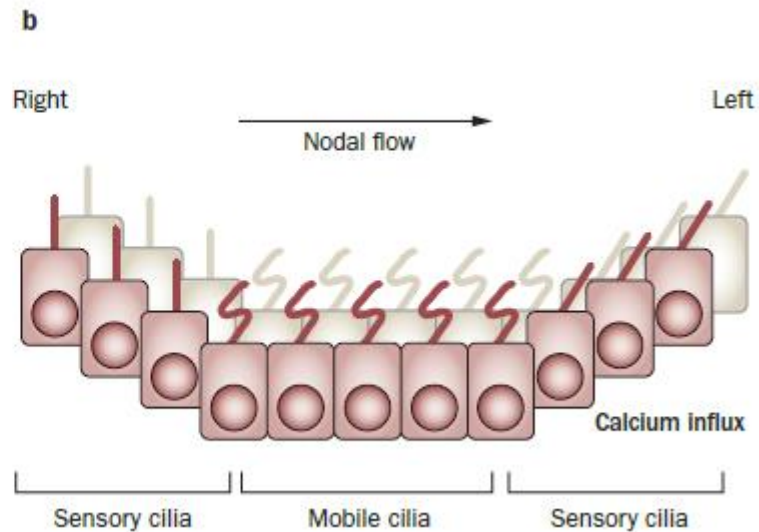
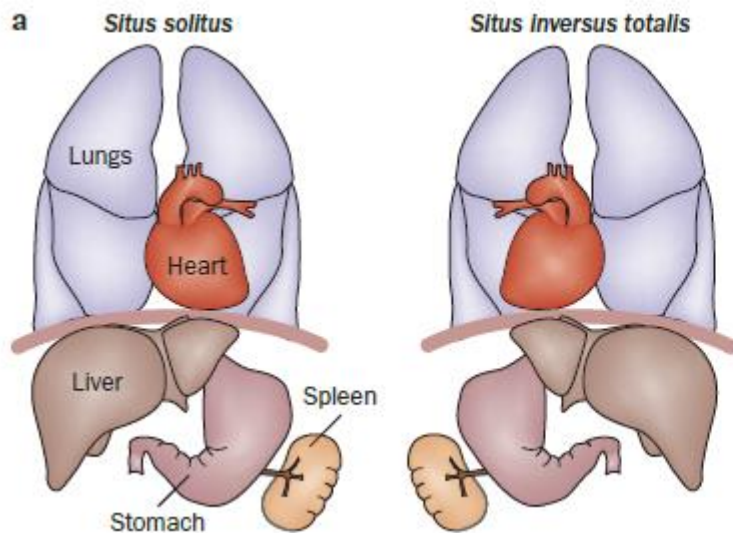


Convergence and extension

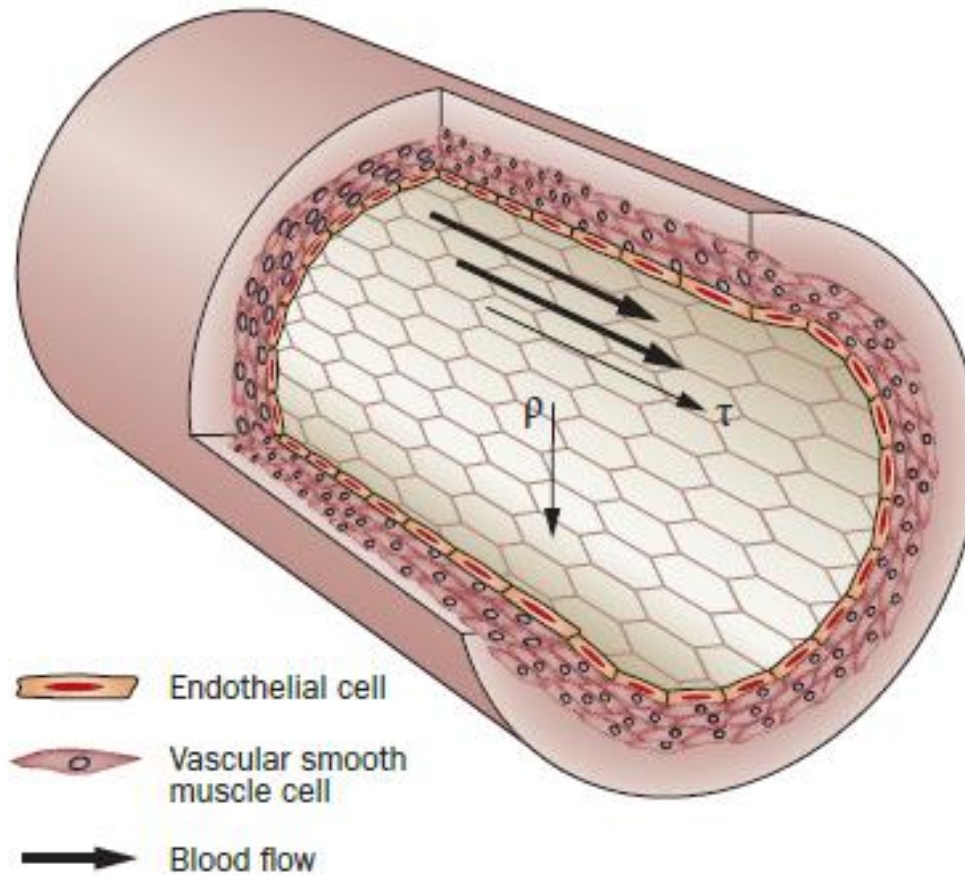
Η μηχανοδιέγερση ρυθμίζει την αριστεροδεξιά ασυμμετρία των οργάνων στην διαφοροποίηση



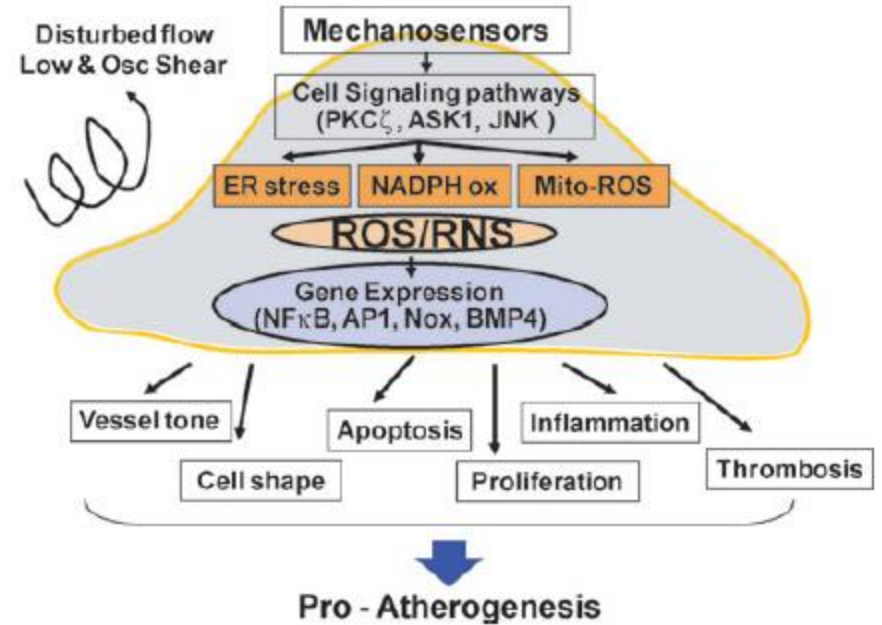
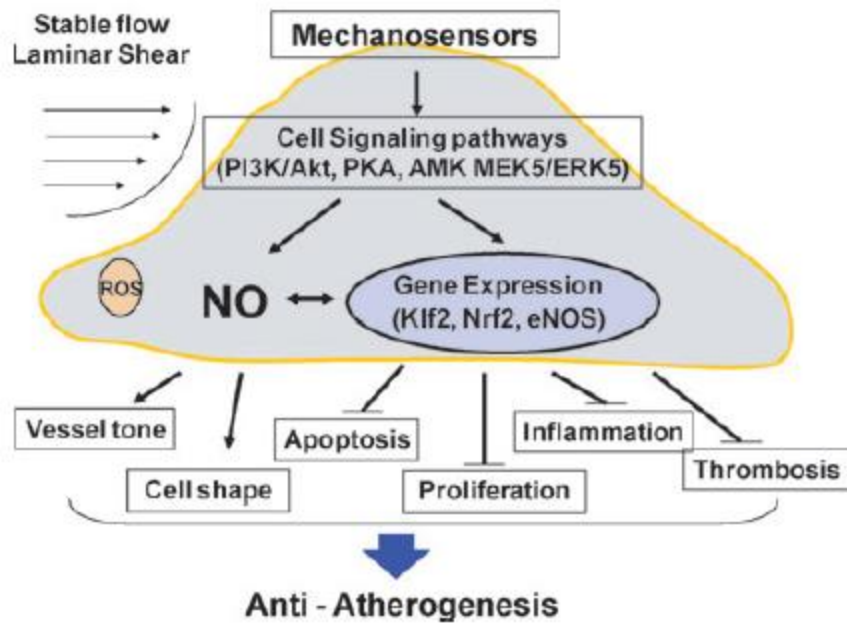
Nat Rev Nephrol.
2010
Sep;6(9):530-8.



Το ενδοθήλιο των αγγείων υφίσταται τη διατμητική τάση (shear stress) της ροής του αίματος



Παθολογικό shear stress επάγει προ-αθηρογενετικούς παράγοντες



SCIENTIFIC REPORTS



OPEN

Elevated expression of mechanosensory polycystins in human carotid atherosclerotic plaques: association with p53 activation and disease severity

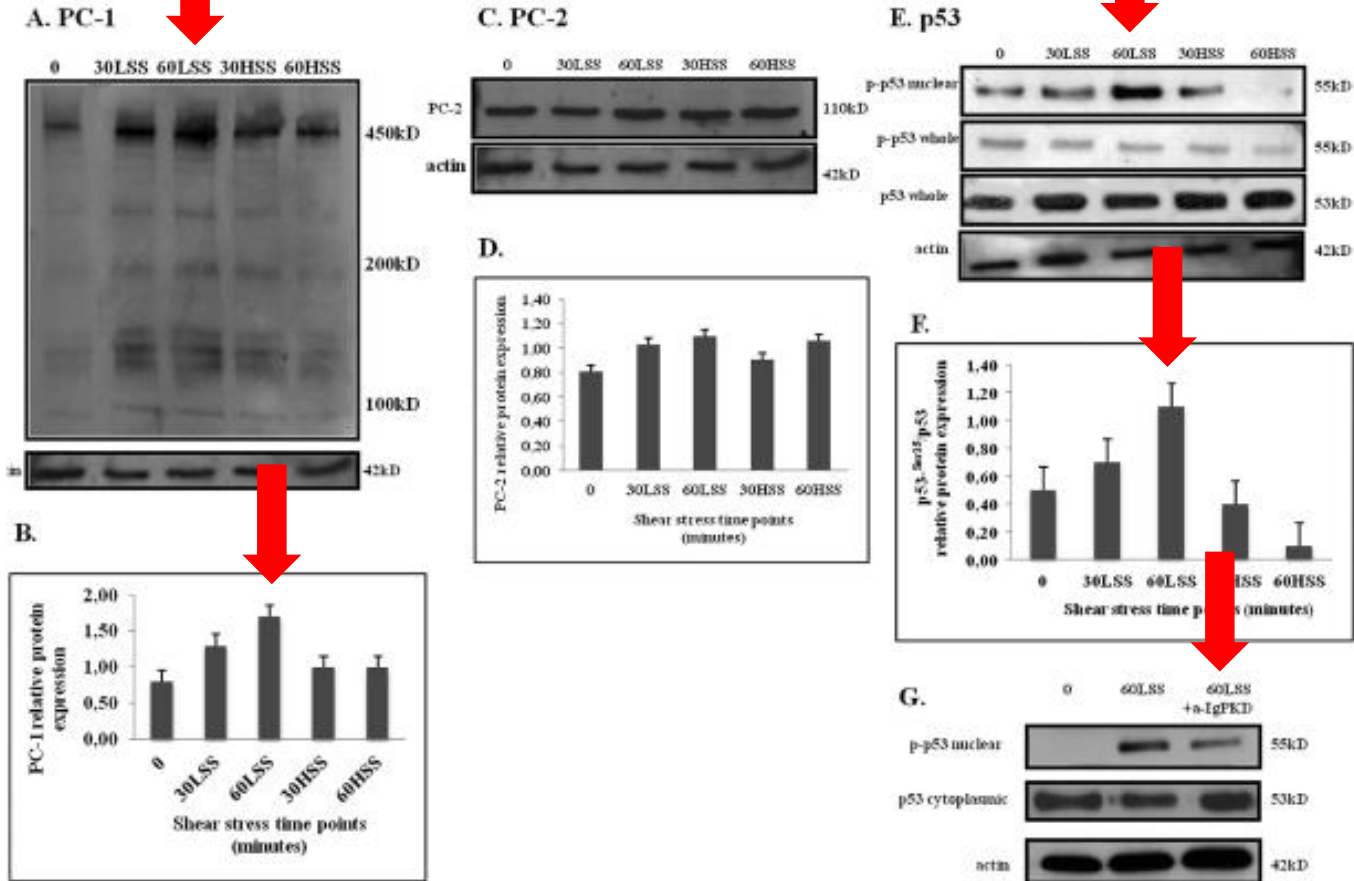
Received: 08 May 2015

Accepted: 21 July 2015

Published: 19 August 2015

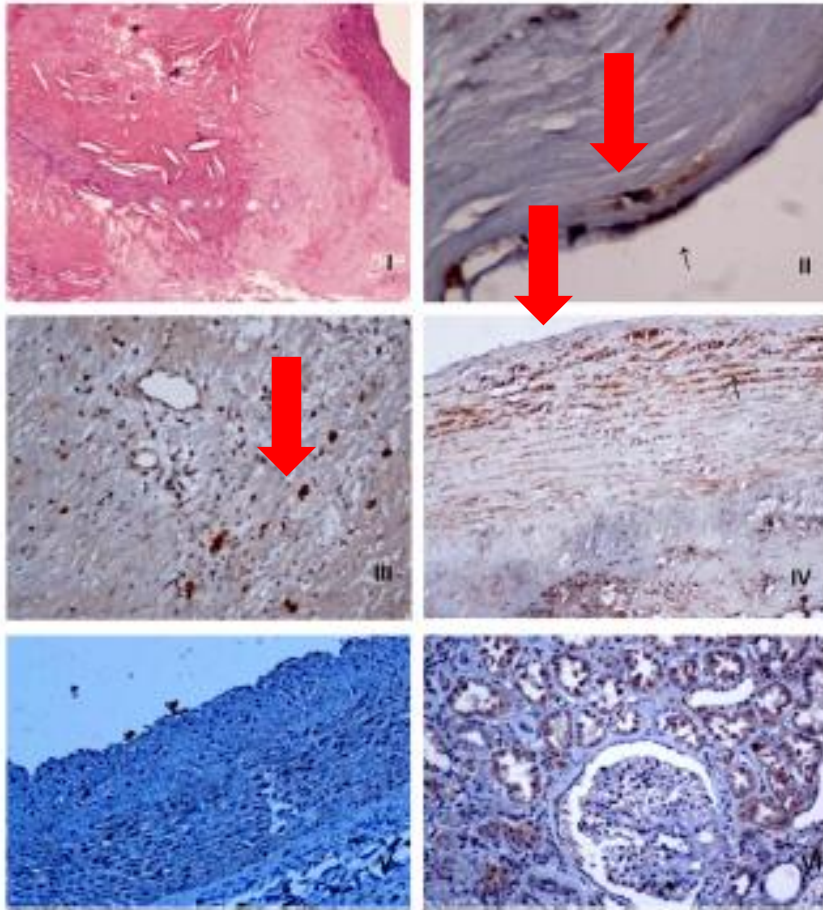
Aimilia Varela^{1,2,*}, Christina Piperi^{1,*}, Fragiska Sigala³, George Agrogiannis⁴,
Constantinos H. Davos², Maria-Anastasia Andri⁵, Christos Manopoulos⁵,
Sokrates Tsangaris⁵, Efthimia K. Basdra¹ & Athanasios G. Papavassiliou¹

Αυξημένη έκφραση PC1 και p53 σε συνθήκες χαμηλής διατμητικής τάσης

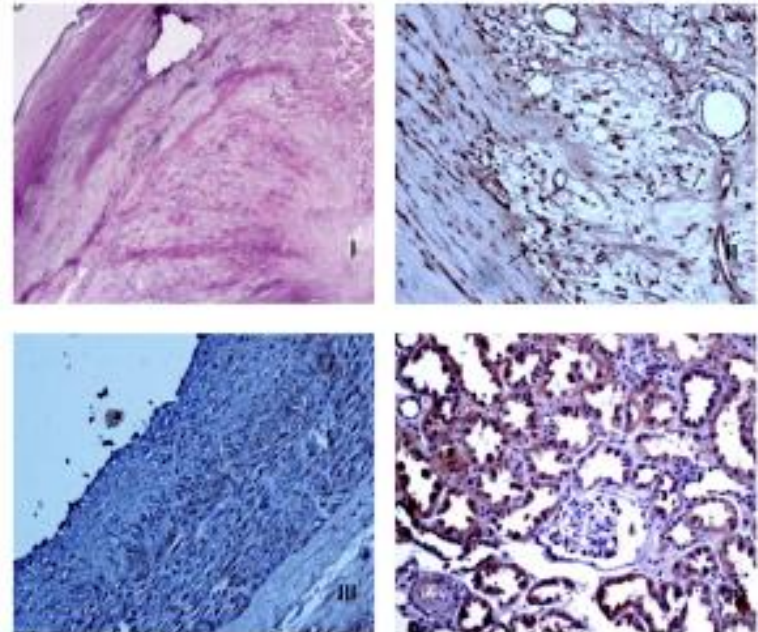


Αυξημένη έκφραση PC1 σε αθηρωματικές πλάκες ασθενών με διαβήτη, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και καρωτιδική στένωση

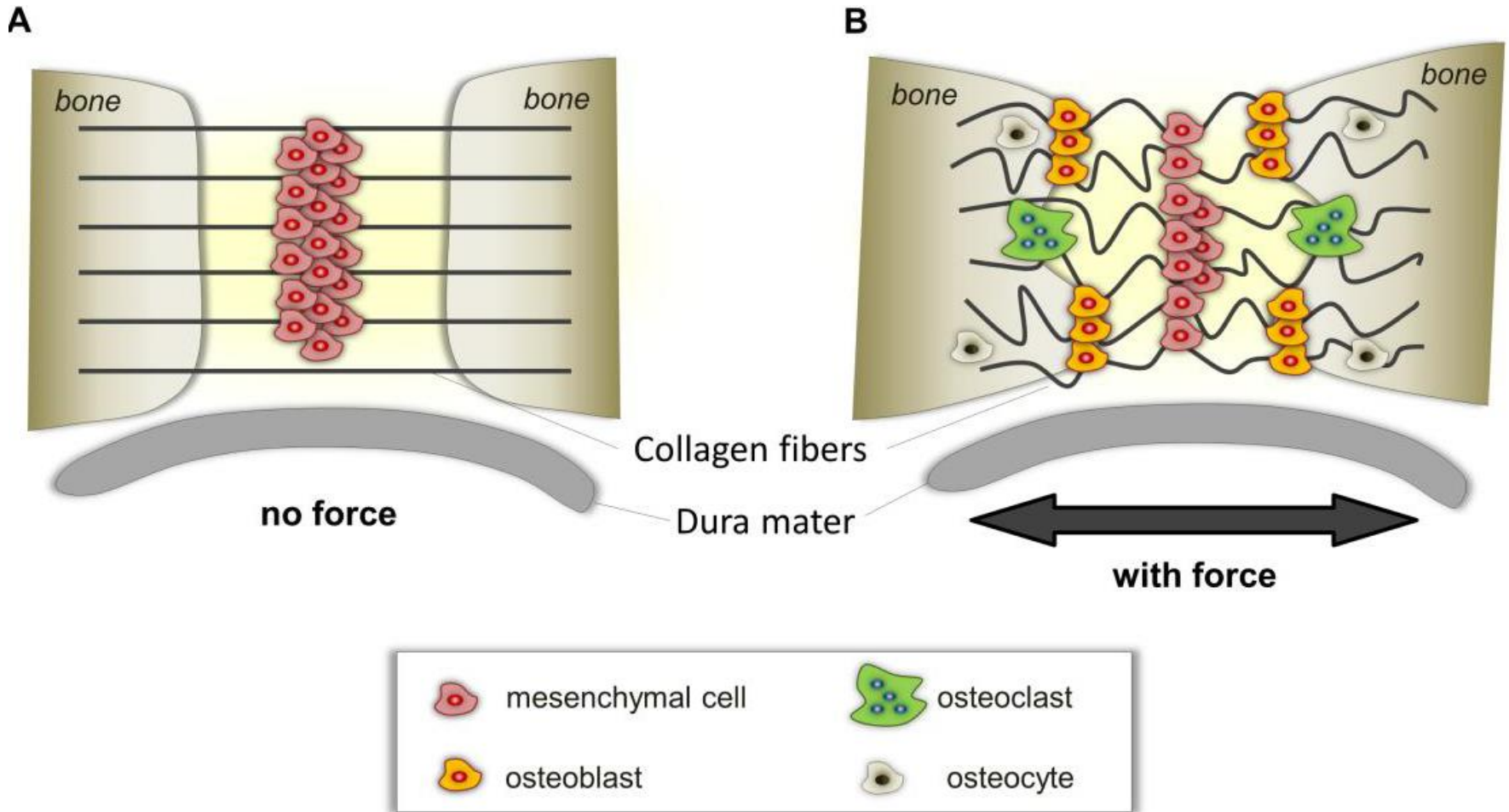
A. PC-1



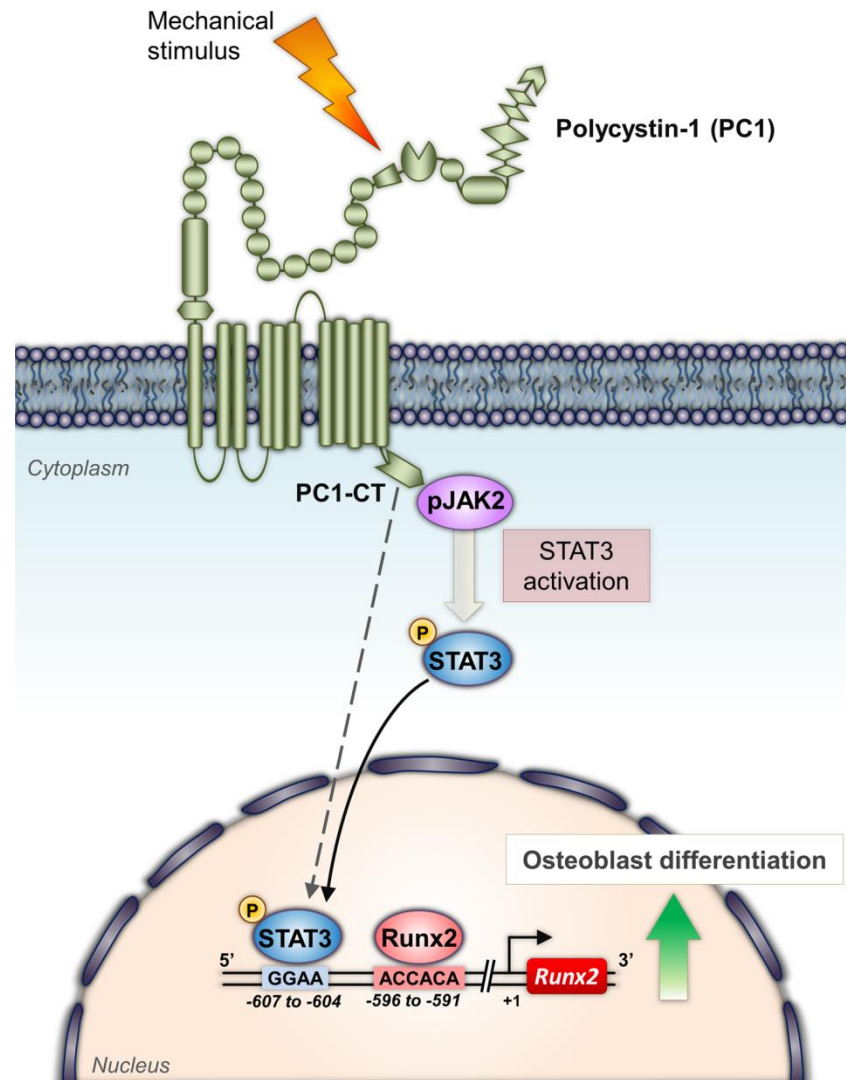
B. PC-2



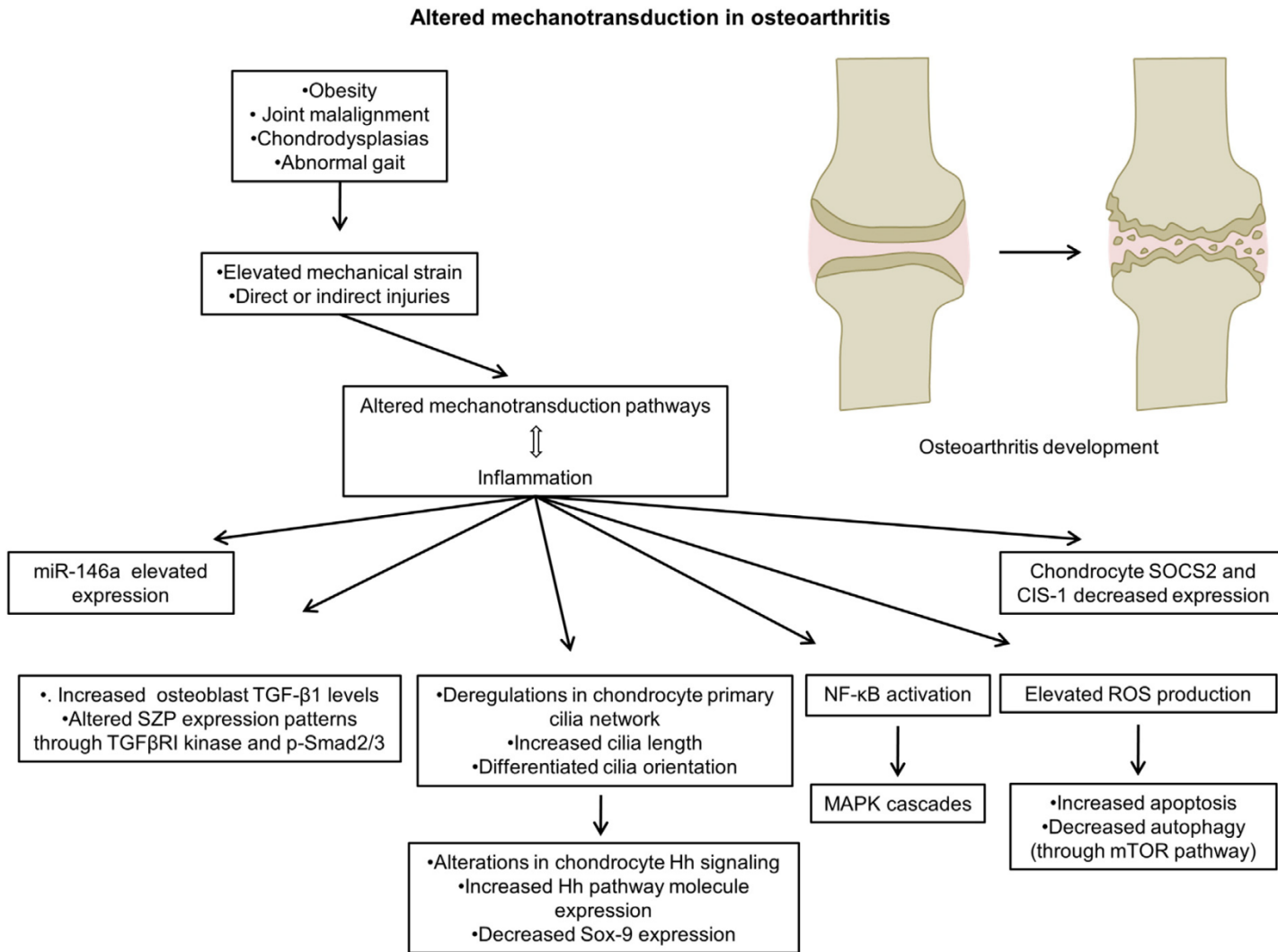
Οι μηχανικές δυνάμεις προωθούν την διαφοροποίηση των οστικών κυττάρων και τη σύγκλιση των κρανιακών ραφών



Η μηχανική διέγερση επάγει την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών μέσω του μονοπατιού Polycystin-1/JAK2/STAT3

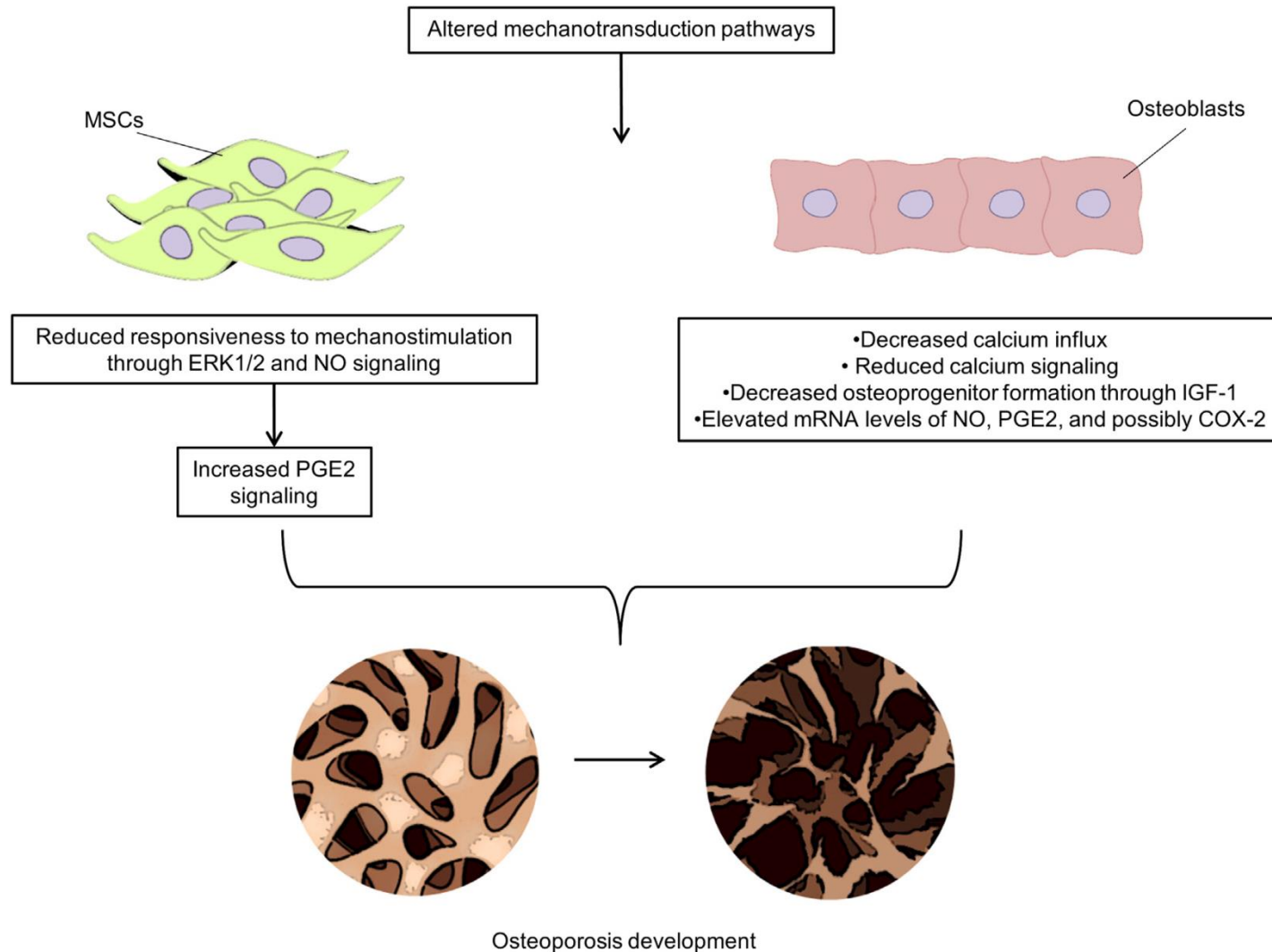


Η μηχανοδιέγερση διαμεσολαβεί την εμφάνιση οστεοαρθρίτιδας

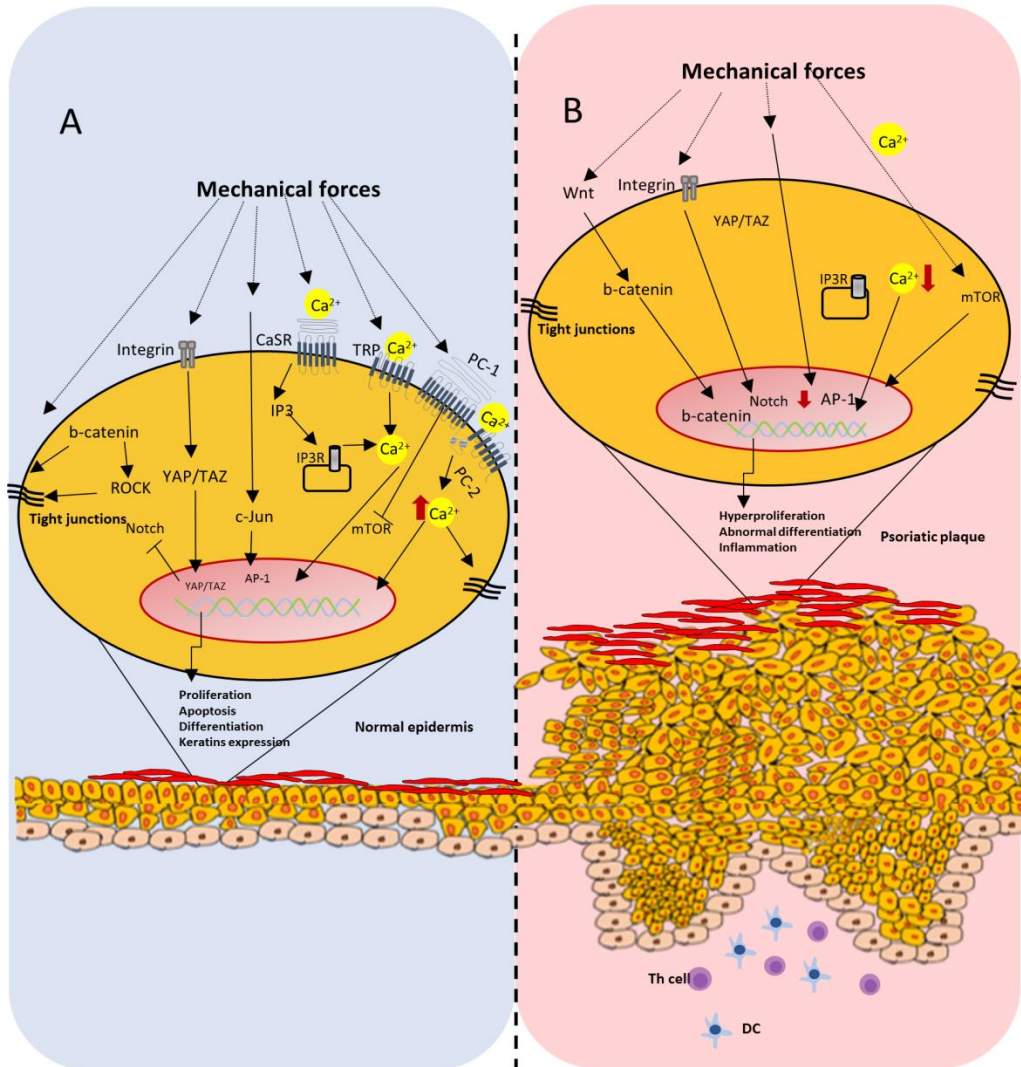


Η μηχανοδιέγερση διαμεσολαβεί την εμφάνιση οστεοπόρωσης

Altered mechanotransduction in age-related osteoporosis



Ο ρόλος των μηχανικών δυνάμεων στην ψωρίαση



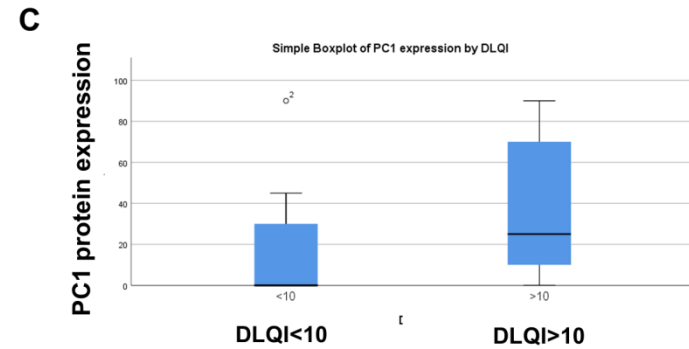
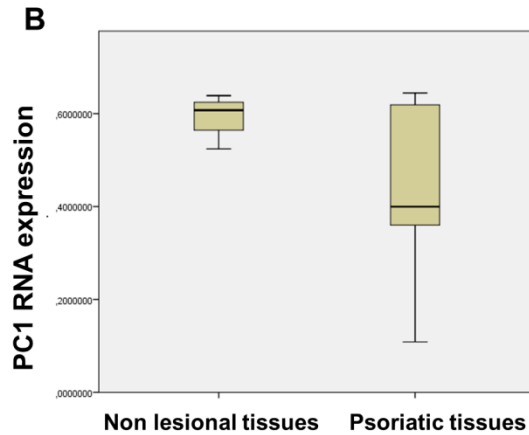
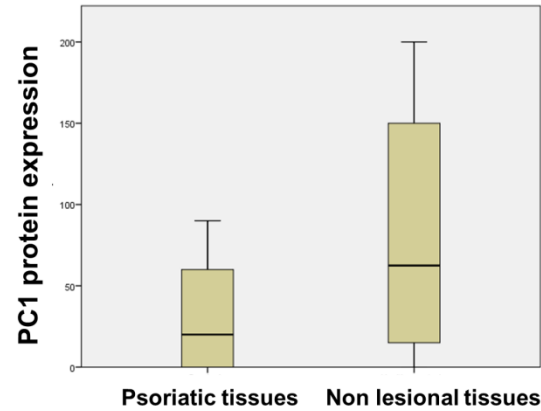
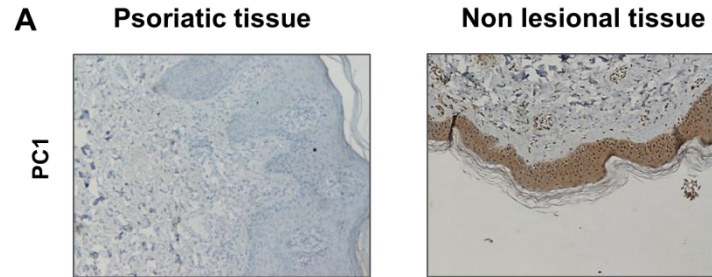
Malakou LS, Gargalionis AN, Piperi C, Papadavid E, Papavassiliou AG, Basdra EK.
Ann Transl Med. 2018 Jun;6(12):245.

Polycystin-1 downregulation induces ERK-dependent mTOR pathway activation in a cellular model of psoriasis

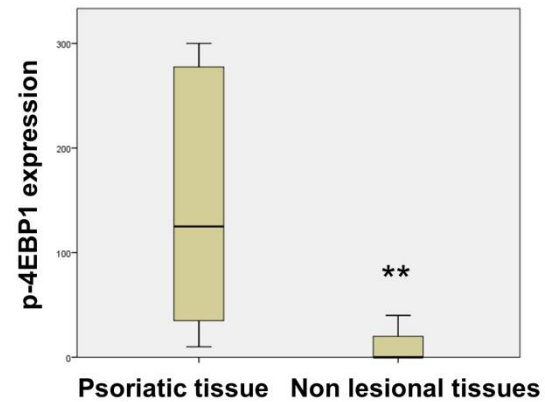
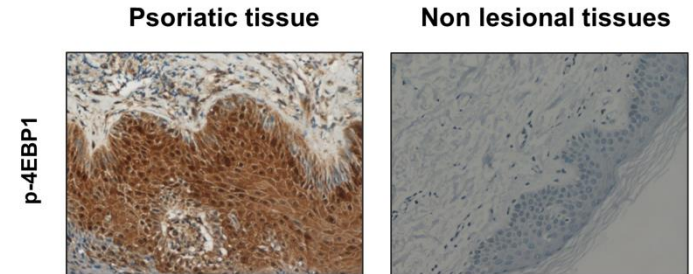
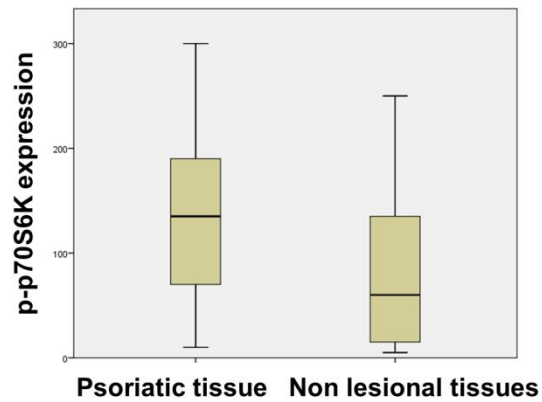
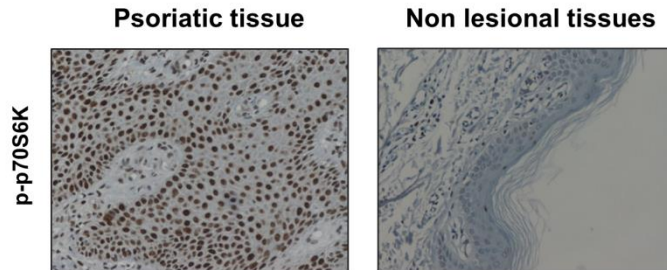
Antonios N. Gargalionis, Lina S. Malakou, Christos Adamopoulos, Christina Piperi, Irini Theochari, Marjan Nokhbehshaim, James Deschner, Georgios Kokkalis, Penelope Korkolopoulou, Evangelia Papadavid, Athanasios G. Papavassiliou, Efthimia K. Basdra



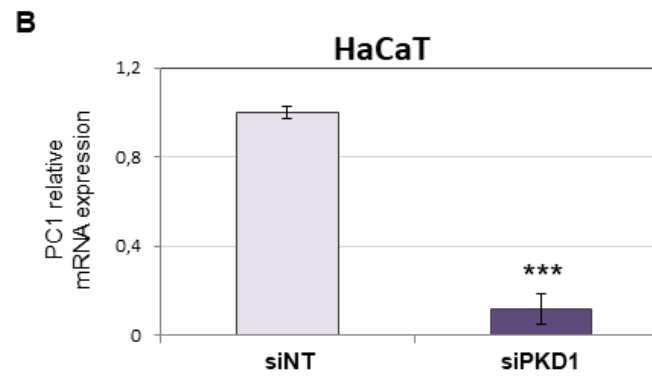
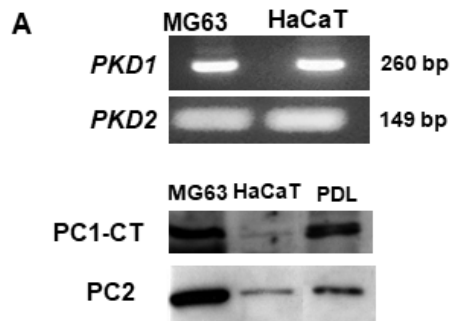
Ο ρόλος των μηχανικών δυνάμεων στην ψωρίαση



Ο ρόλος των μηχανικών δυνάμεων στην ψωρίαση

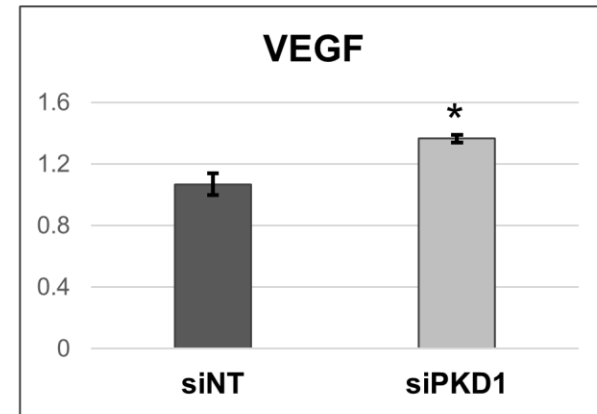
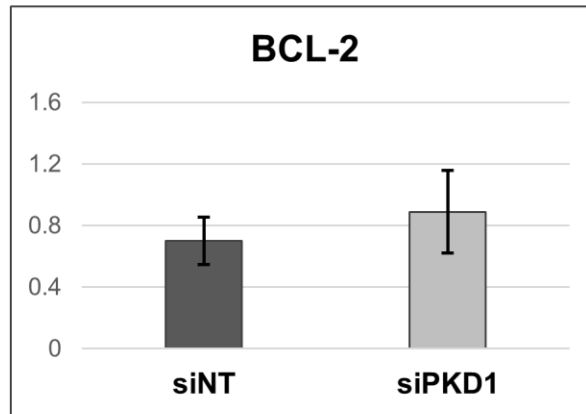
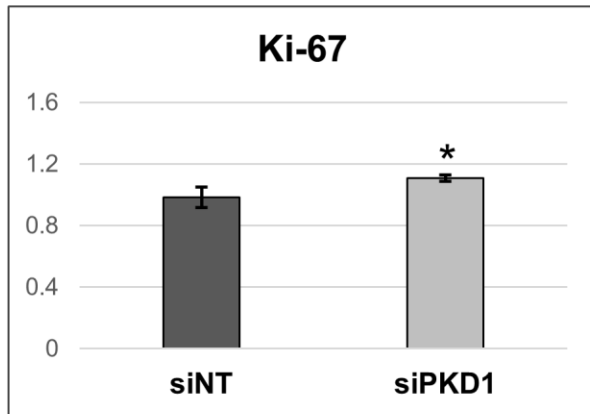


Ο ρόλος των μηχανικών δυνάμεων στην ψωρίαση

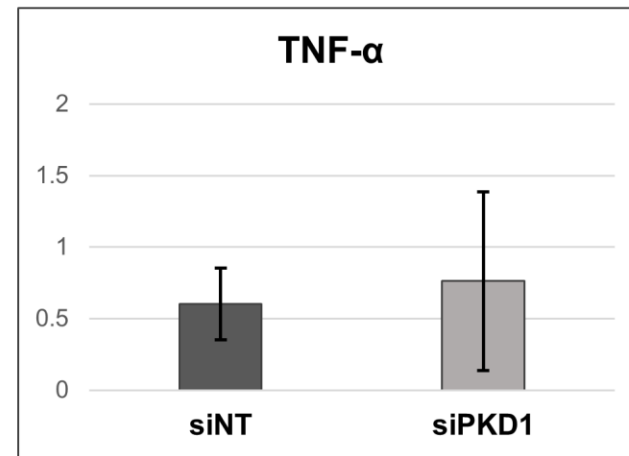
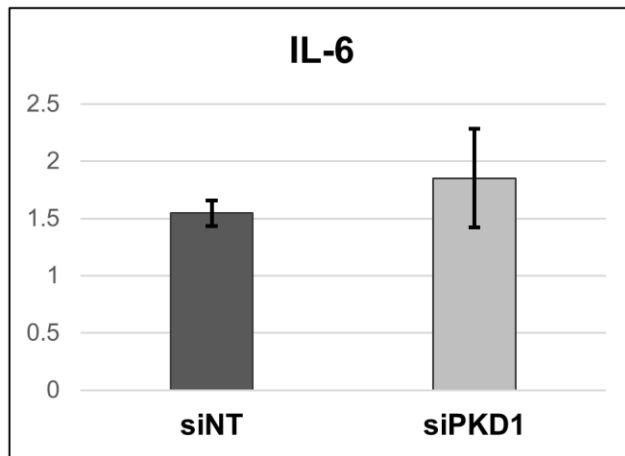


Ο ρόλος των μηχανικών δυνάμεων στην ψωρίαση

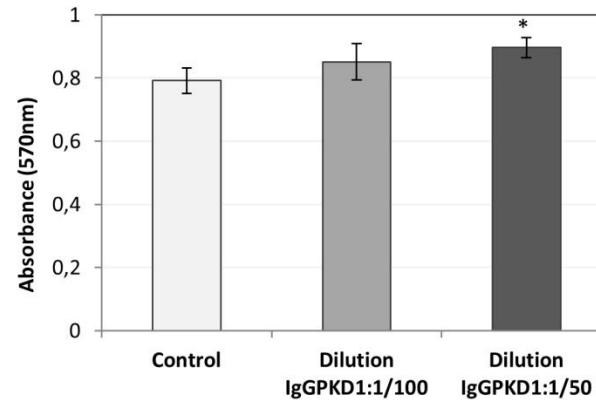
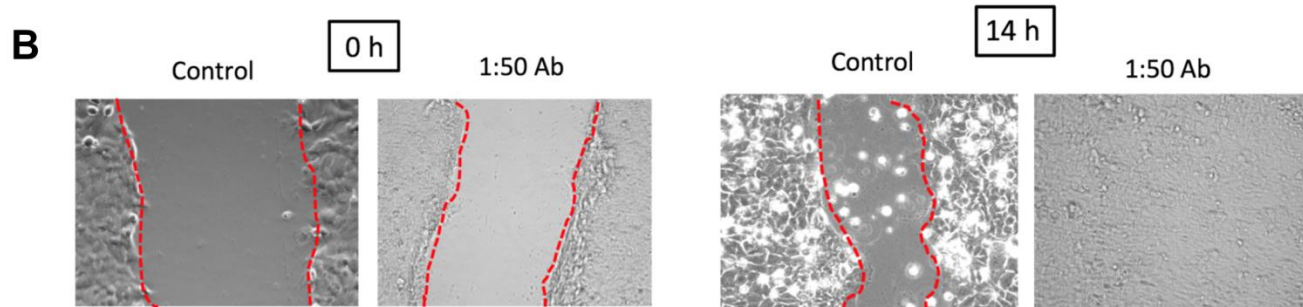
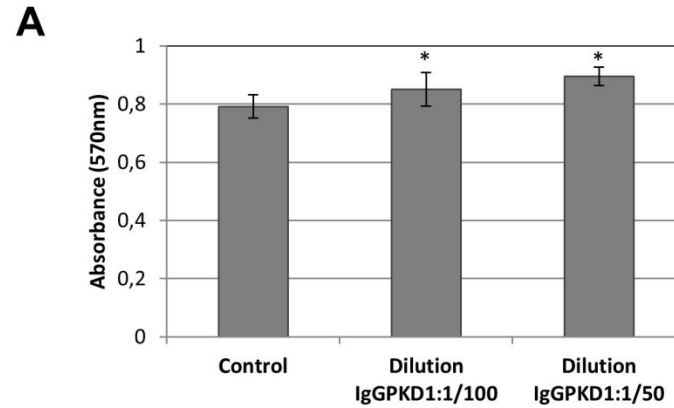
mRNA relative expression



mRNA relative expression

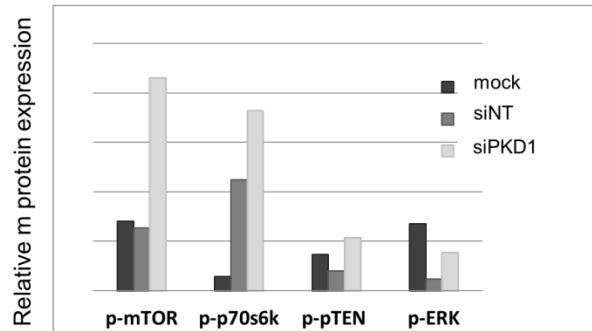
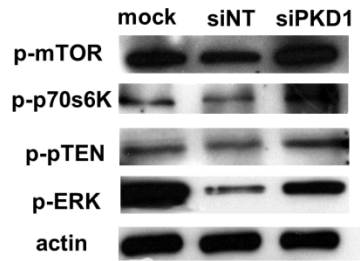


Ο ρόλος των μηχανικών δυνάμεων στην ψωρίαση

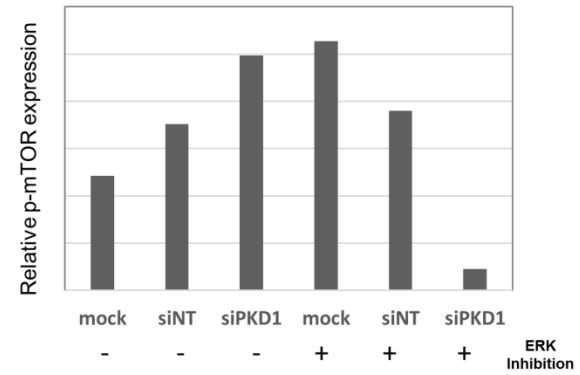
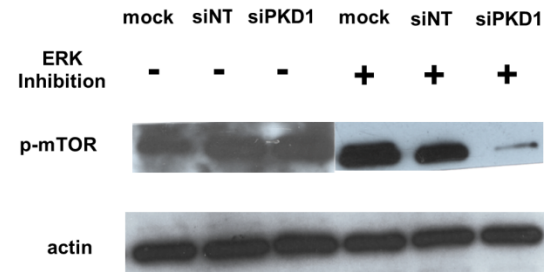


Ο ρόλος των μηχανικών δυνάμεων στην ψωρίαση

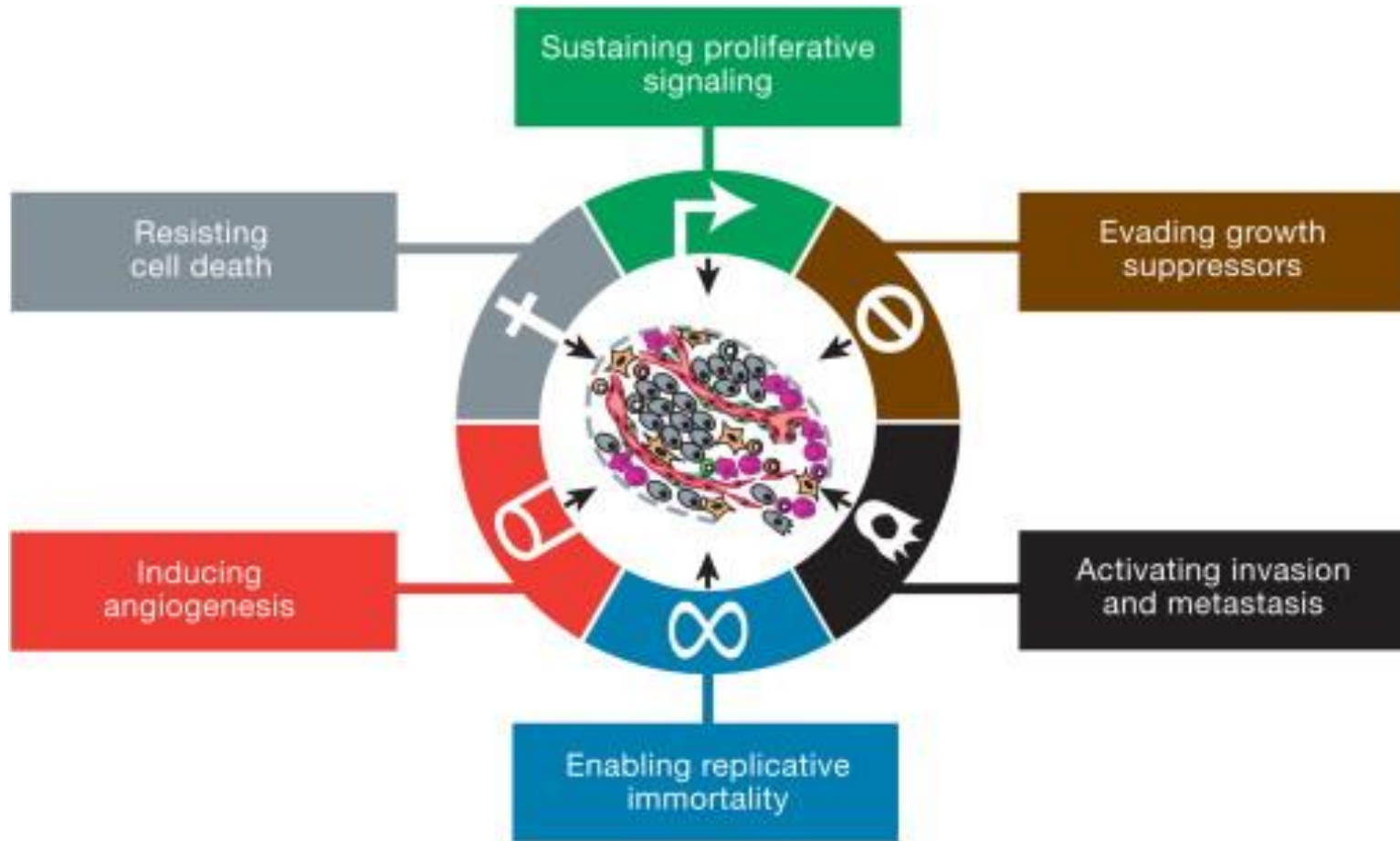
A



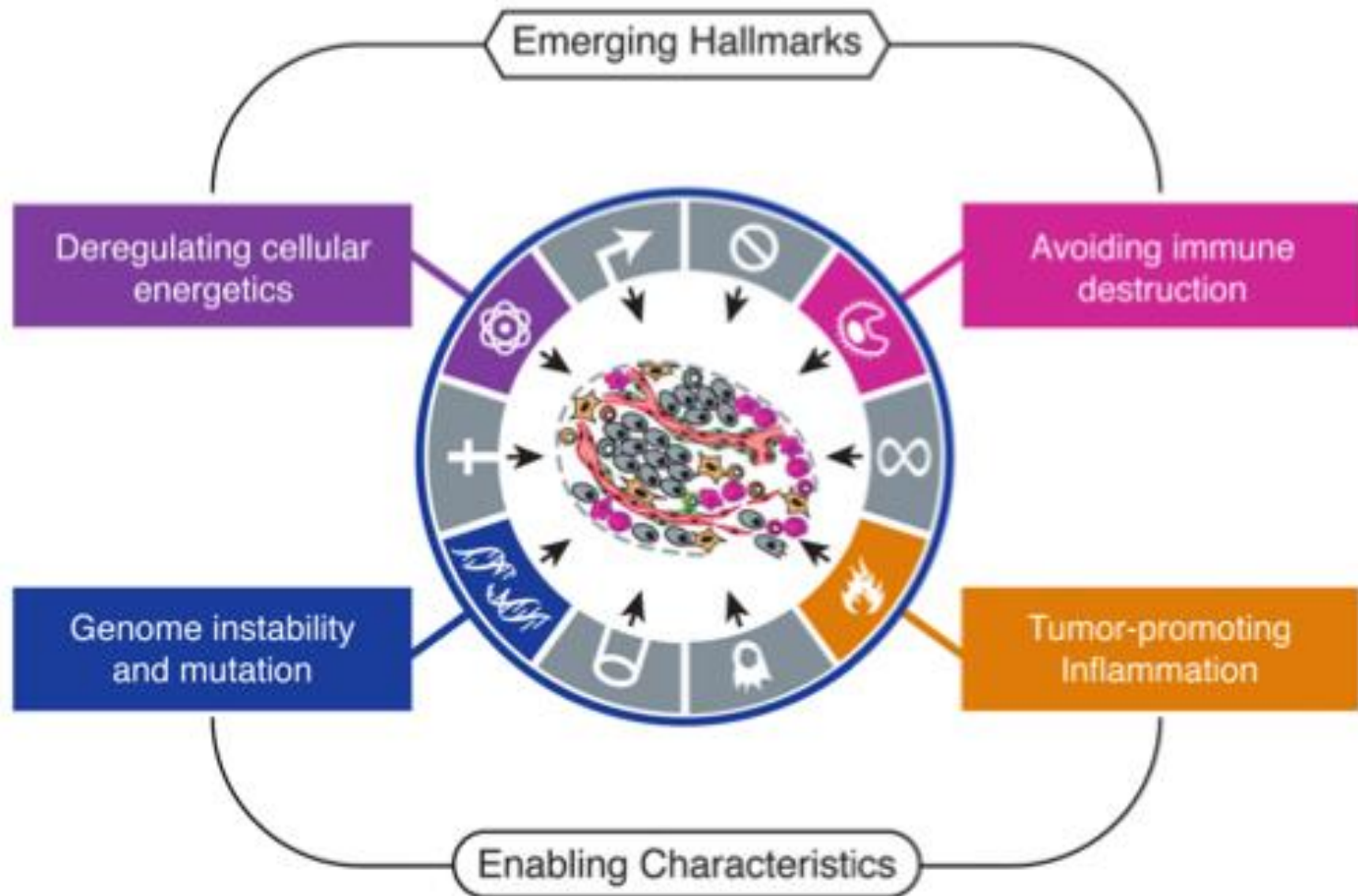
B



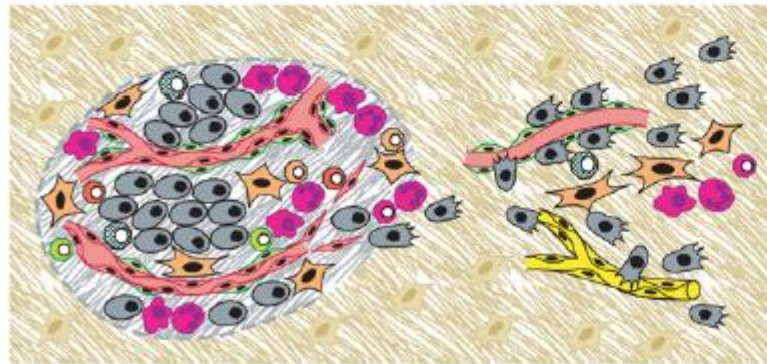
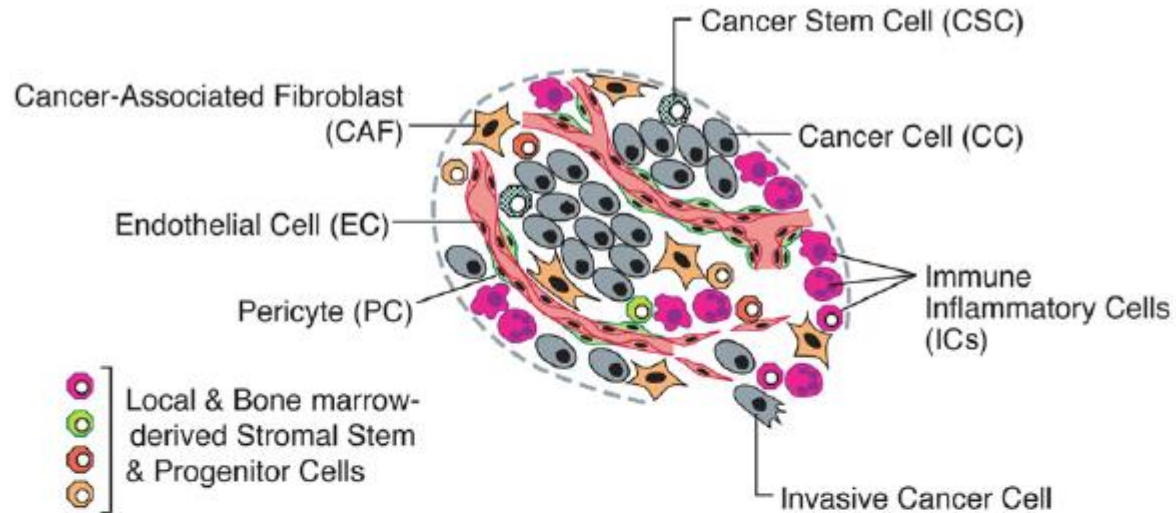
Οι «σφραγίδες» (hallmarks) της καρκινογένεσης



Οι «σφραγίδες» (hallmarks) στην καρκινογένεση

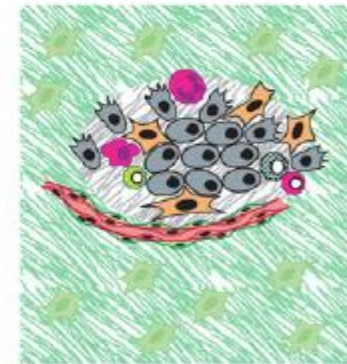


Οι «σφραγίδες» (hallmarks) στην καρκινογένεση



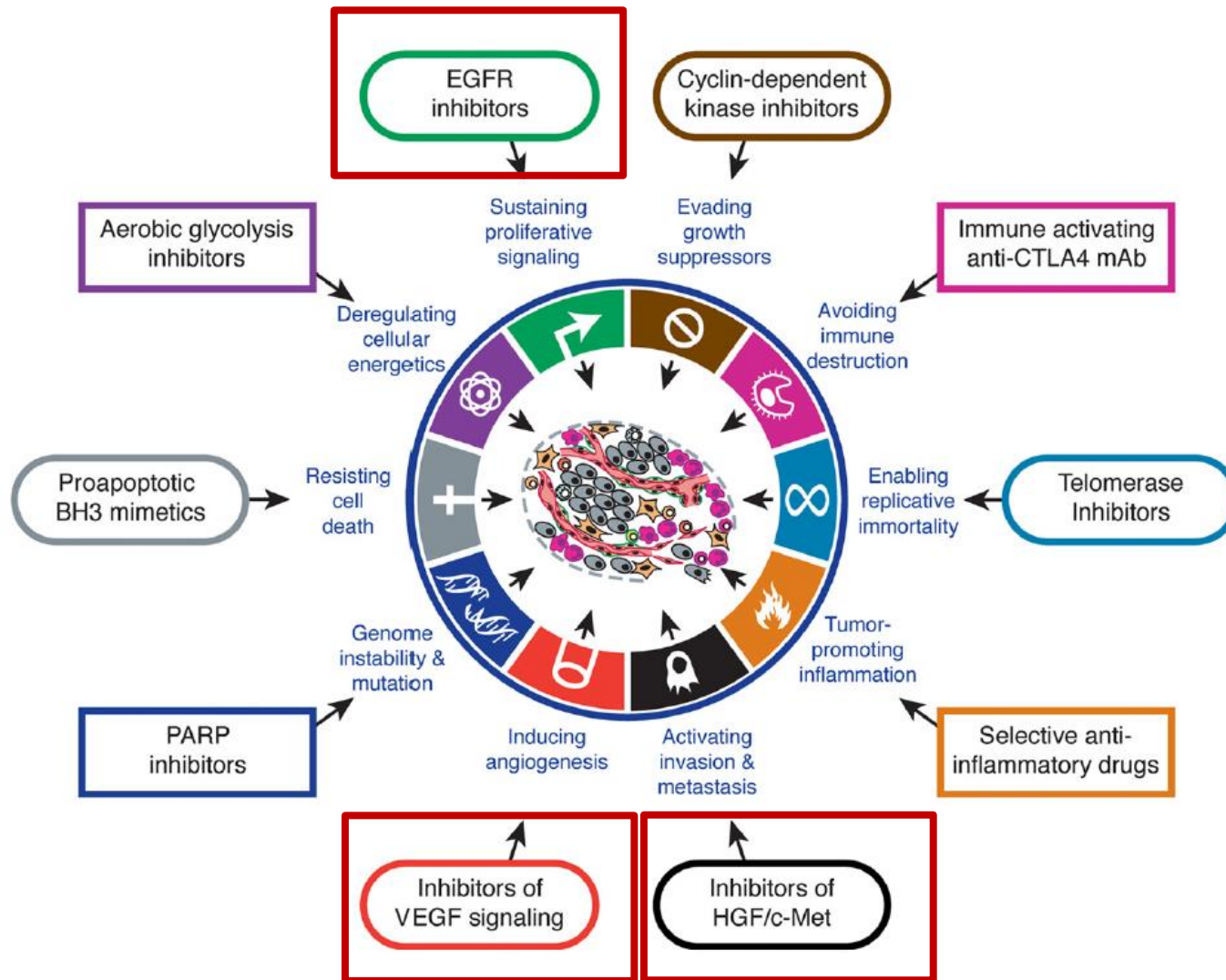
Core of Primary Tumor microenvironment

Invasive Tumor microenvironment



Metastatic Tumor microenvironment

Στοχευμένη Θεραπεία





Τι είναι αυτό που πυροδοτεί τα αρχικά στάδια της ογκογένεσης;

Τι είναι αυτό που καθορίζει την επέκταση και τη διήθηση των καρκινικών κυττάρων;

Πως γίνεται να αποφευχθεί η διασπορά των καρκινικών κυττάρων στην κυκλοφορία;

Διαφορετική – εξατομικευμένη ανταπόκριση στη θεραπεία

Διαφοροποίηση στην πιθανότητα υποτροπής

Κατανόηση μοριακών μηχανισμών που προωθούν την επέκταση και τη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων

Κατανόηση μοριακών μηχανισμών που προσφέρουν αντίσταση στη θεραπεία

Ανάπτυξη προβλεπτικών δεικτών ανταπόκρισης στη θεραπεία

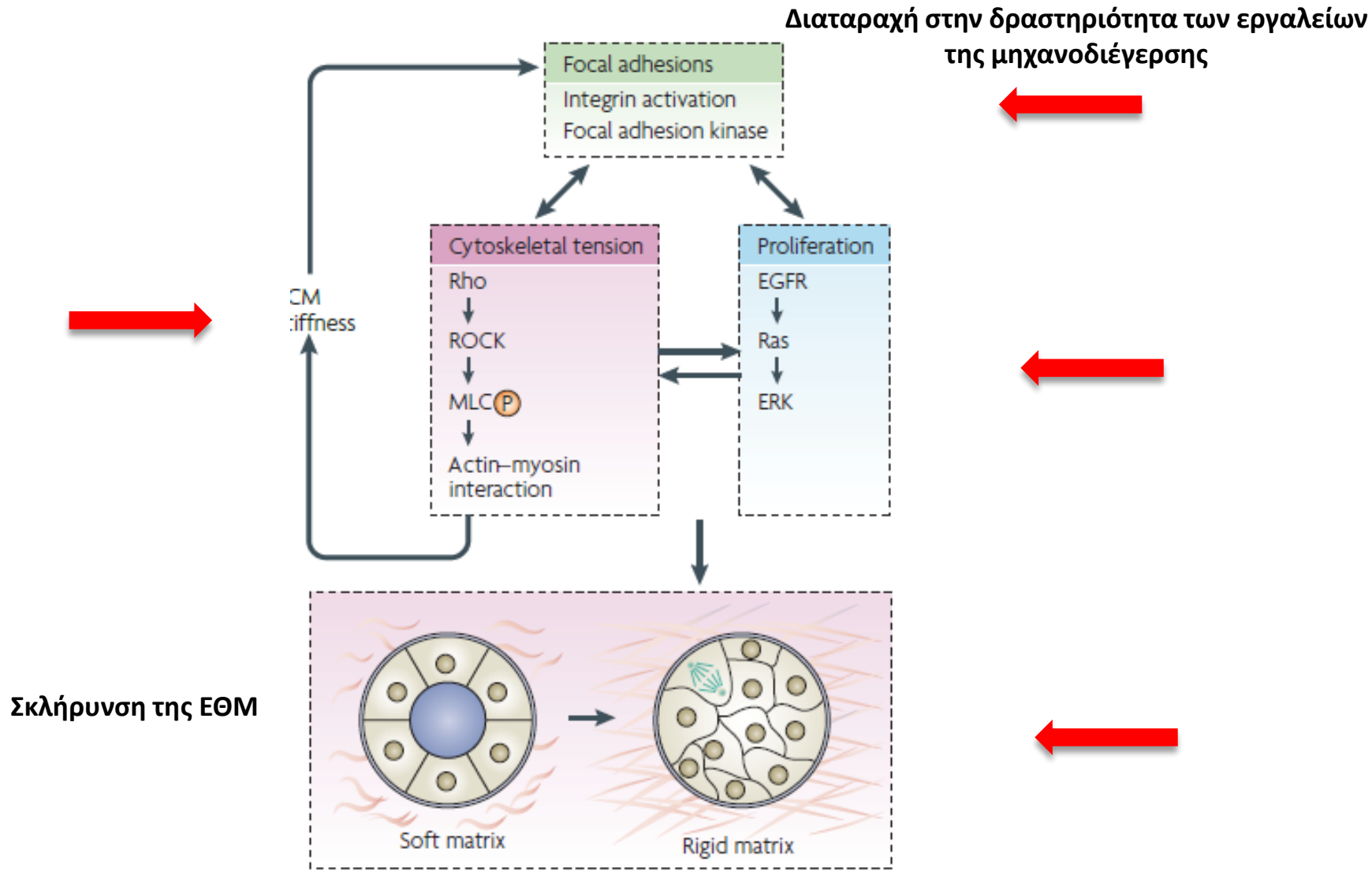
Η καρκινογένεση προκαλείται από γενετικές, επιγενετικές και φυσικές αλλοιώσεις στην αρχιτεκτονική των ιστών και των κυττάρων.

ΜΗΧΑΝΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ: Μελέτη της επίδρασης των

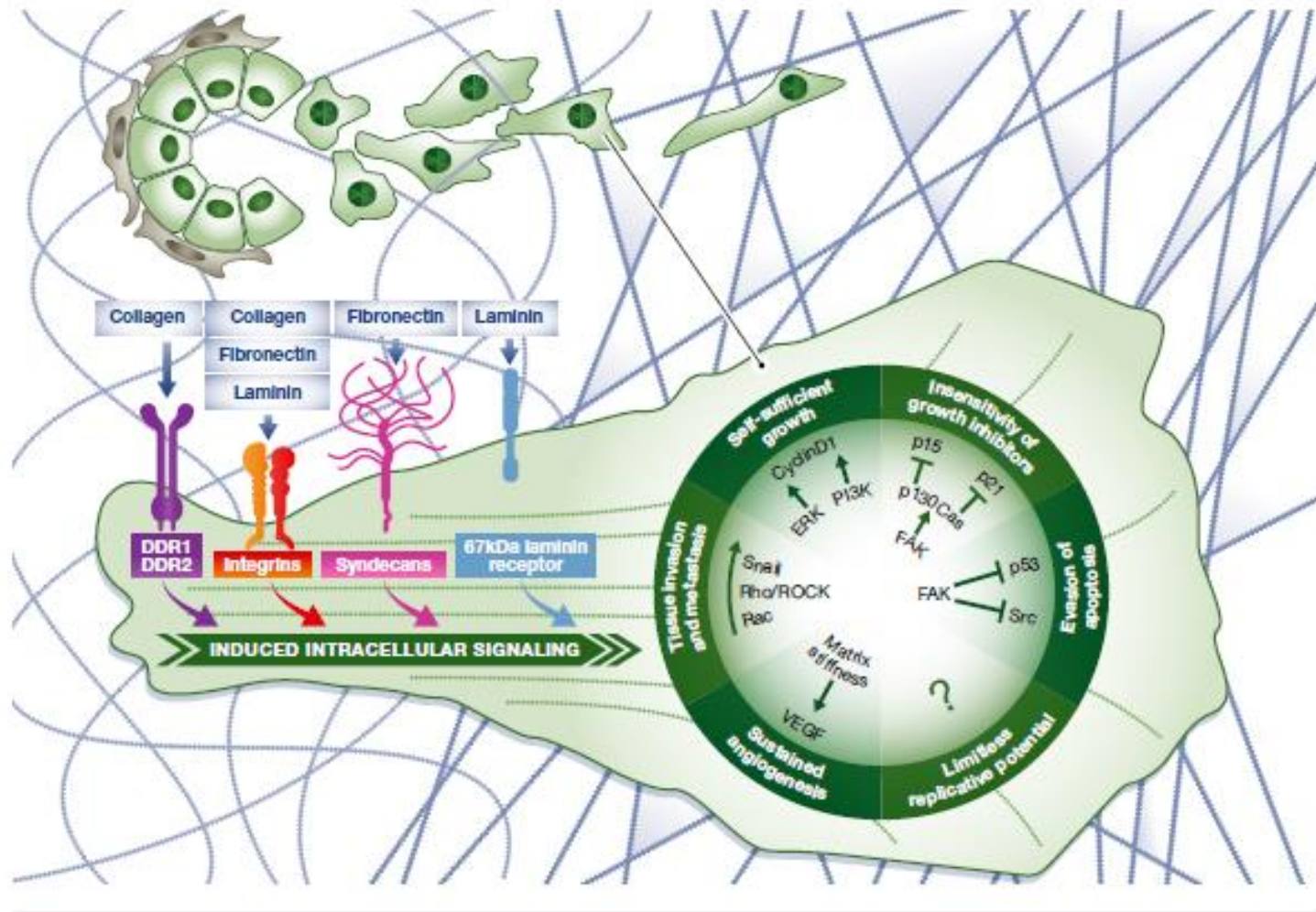
1. Μηχανικών δυνάμεων (πίεση, τάση, ροή υγρών)
2. Μηχανικών ιδιοτήτων (δυσκαμψία, ελαστικότητα)

Στην ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

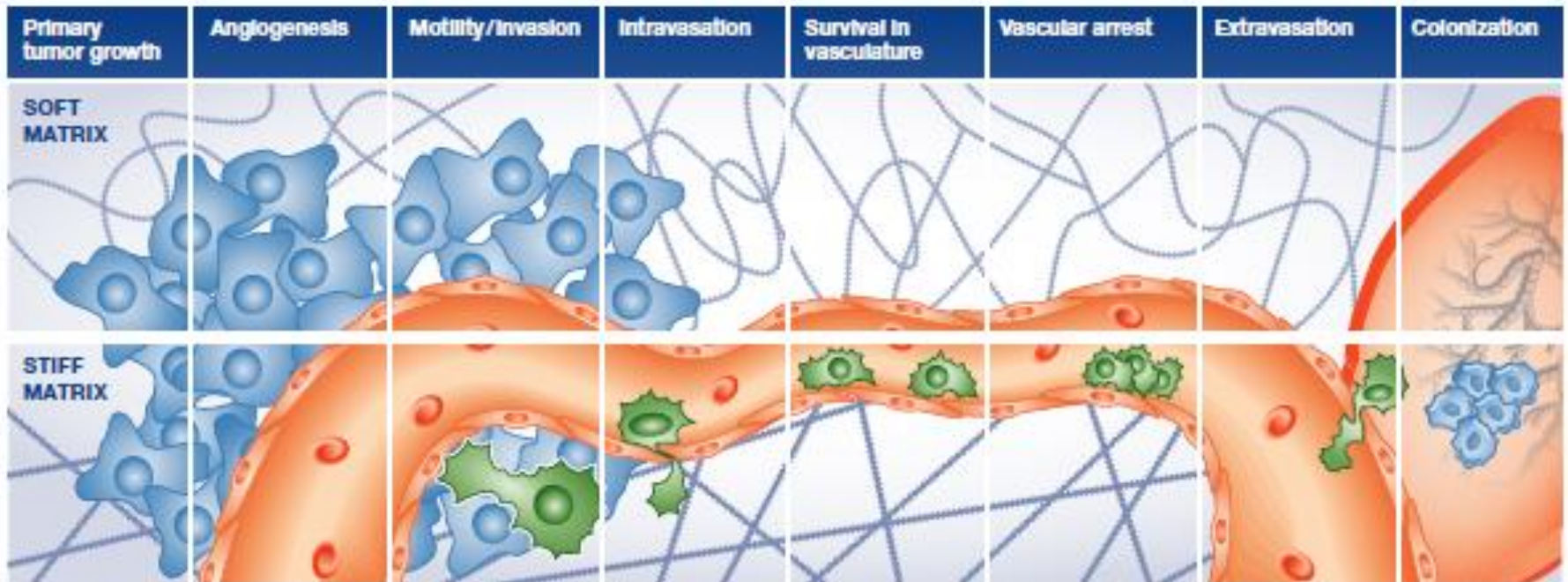
Μηχανοδιέγερση στα Καρκινικά κύτταρα



Η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία επηρεάζει τα χαρακτηριστικά της καρκινογένεσης



Η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία επηρεάζει όλα τα στάδια της μεταστατικής διαδικασίας



Το «Μηχανικό Τοπίο» της Μετάστασης

Πρωτοπαθής εστία

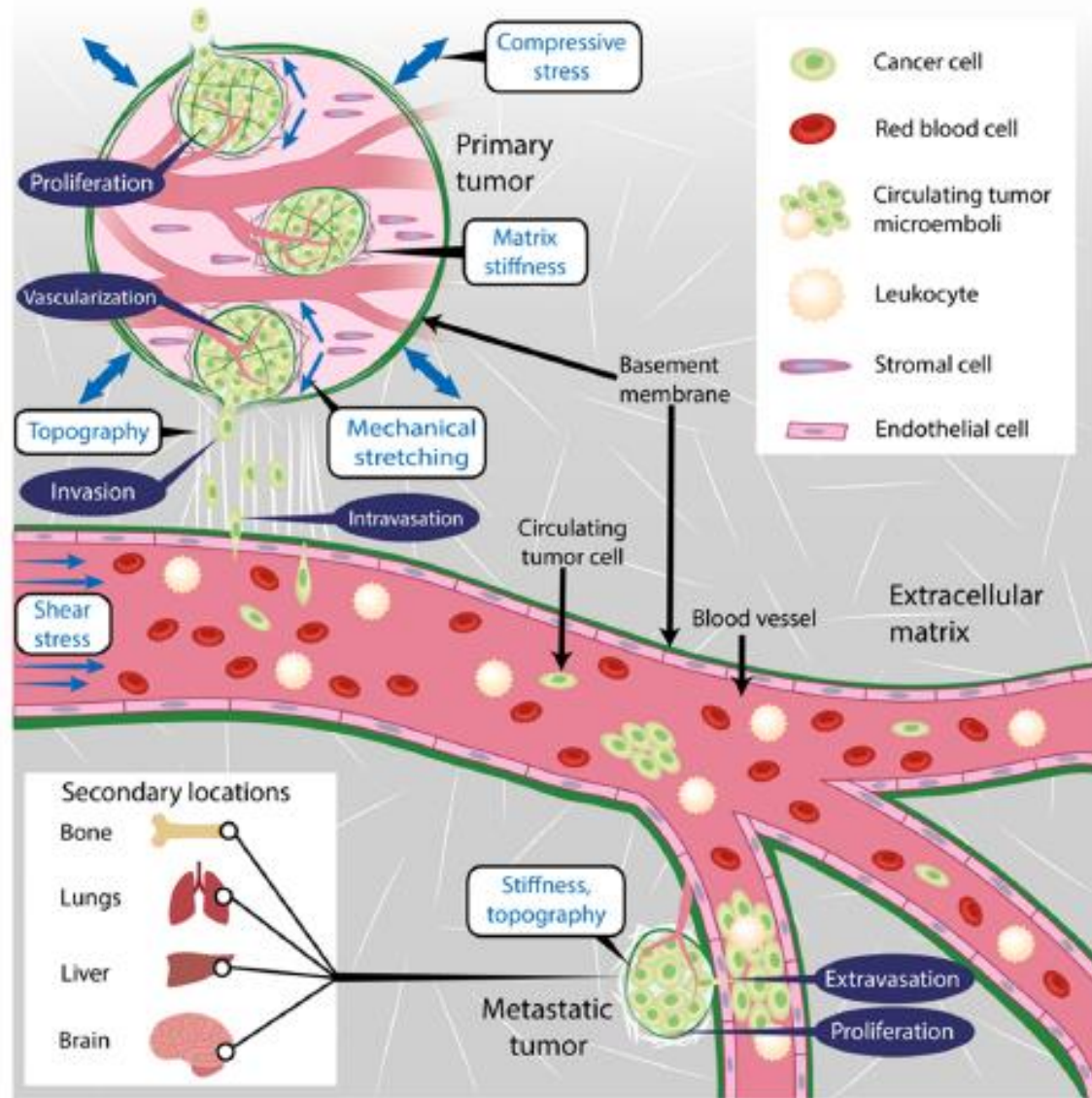
- Συμπιεστικές δυνάμεις
- Μηχανική τάση
- Αλλαγή τοπολογίας
- Στρωματικά κύτταρα διευκολύνουν την μεταναστευτικότητα

Κυκλοφορία

- Shear stress στα CTCs
- Παγίδευση στα στενά τριχοειδή

Απομακρυσμένα όργανα

- Εξαγγείωση
- Μικρομεταστάσεις



Μηχανο-αίσθηση στα καρκινικά κύτταρα και στο περιβάλλον τους

Εργαλεία της Μηχανοδιέγερσης στα Καρκινικά κύτταρα

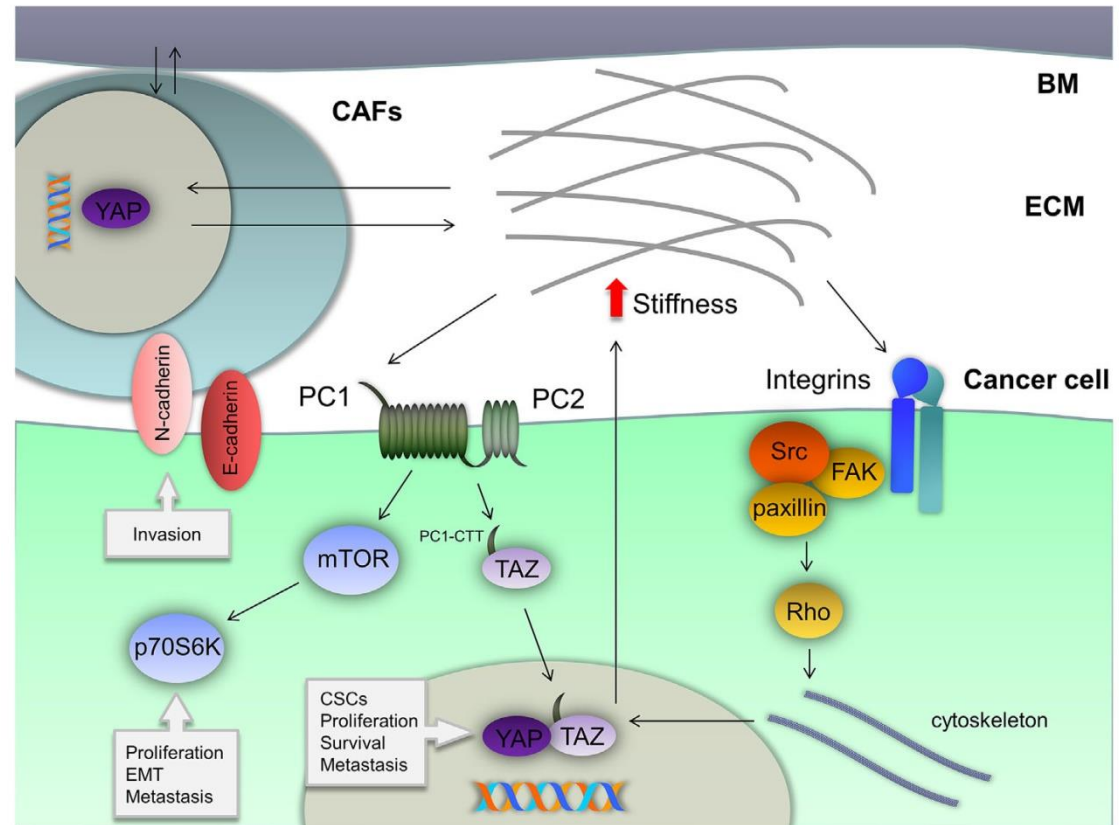
Ιντεγκρίνες

Πρωτεΐνες συμπλόκων εστιακής προσκόλλησης (FAK, Src, paxillin)

Μονοπάτια κινασών (MAPK, mTOR)

Cancer-associated fibroblasts

Μηχανο-επαγόμενοι μεταγραφικοί παράγοντες YAP/TAZ

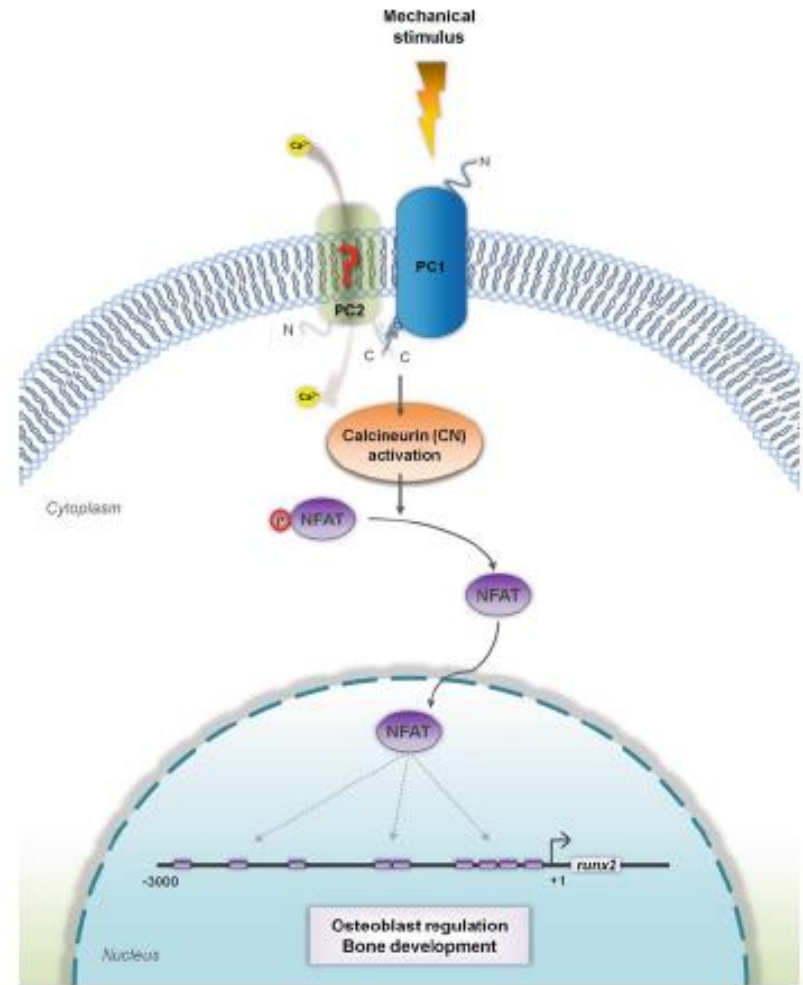
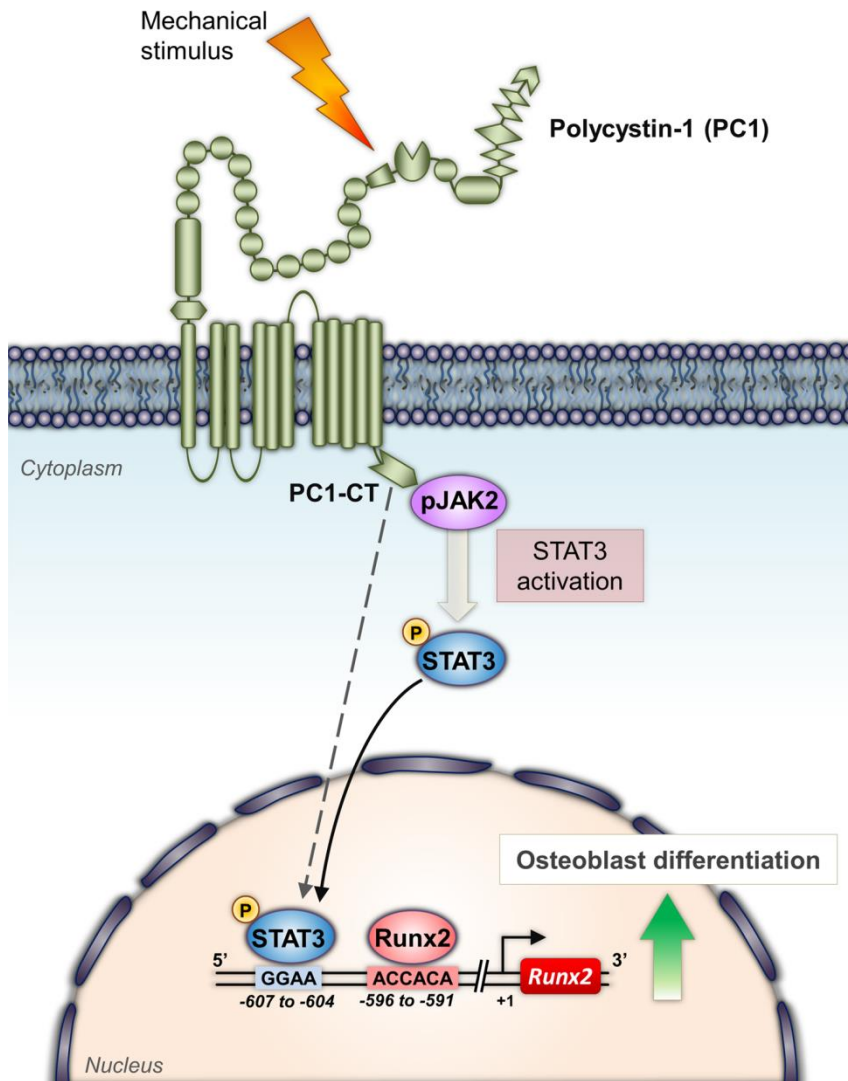


Gargalionis AN, Basdra EK, Papavassiliou AG. *J Cell Mol Med.* 2018 Feb;22(2):704-705.

Gargalionis AN, Basdra EK, Papavassiliou AG. *Int J Cancer.* 2018 Apr 1;142(7):1298-1299.

Gargalionis AN, Basdra EK, Papavassiliou AG. *J Cell Biochem.* 2018 Feb 26.

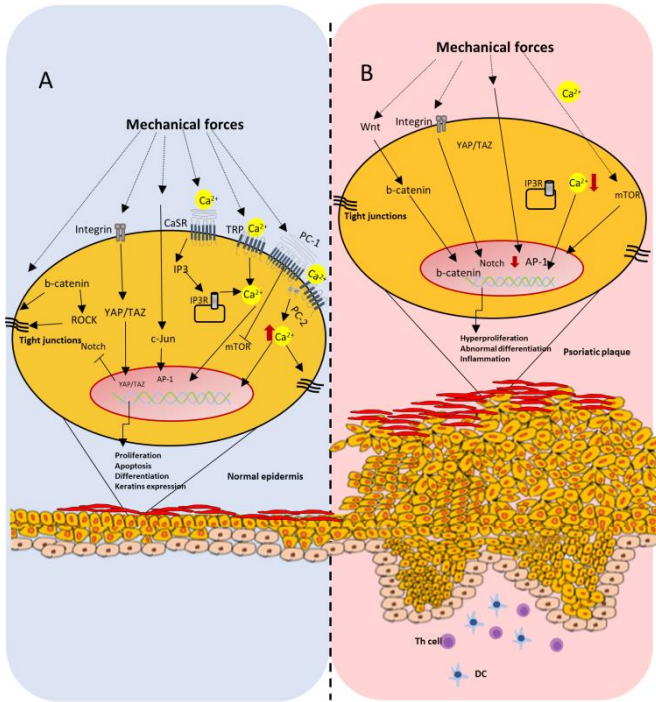
Η μηχανική διέγερση επάγει την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών μέσω των μονοπατιών Polycystin-1/JAK2/STAT3 και Polycystin-1/calcineurin/NFAT



Dalagiorgou G, Piperi C, Adamopoulos C, Georgopoulou U, Gargalionis AN, et al.
Cell Mol Life Sci. 2017 Mar;74(5):921-936.

Cell Mol Life Sci. 2013 Jan;70(1):167-180. doi:
 10.1007/s00018-012-1164-5.

Μηχανοδιέγερση και Πολυκυστίνες στην Ψωρίαση



BBA - Molecular Basis of Disease 1864 (2018) 3468–3476



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

BBA - Molecular Basis of Disease

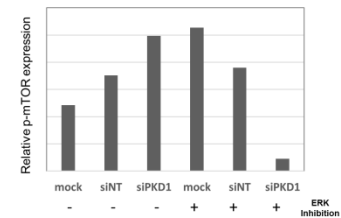
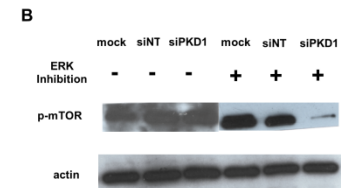
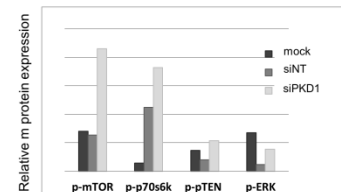
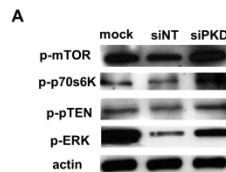
journal homepage: www.elsevier.com/locate/bbadis



Polycystin-1 downregulation induces ERK-dependent mTOR pathway activation in a cellular model of psoriasis

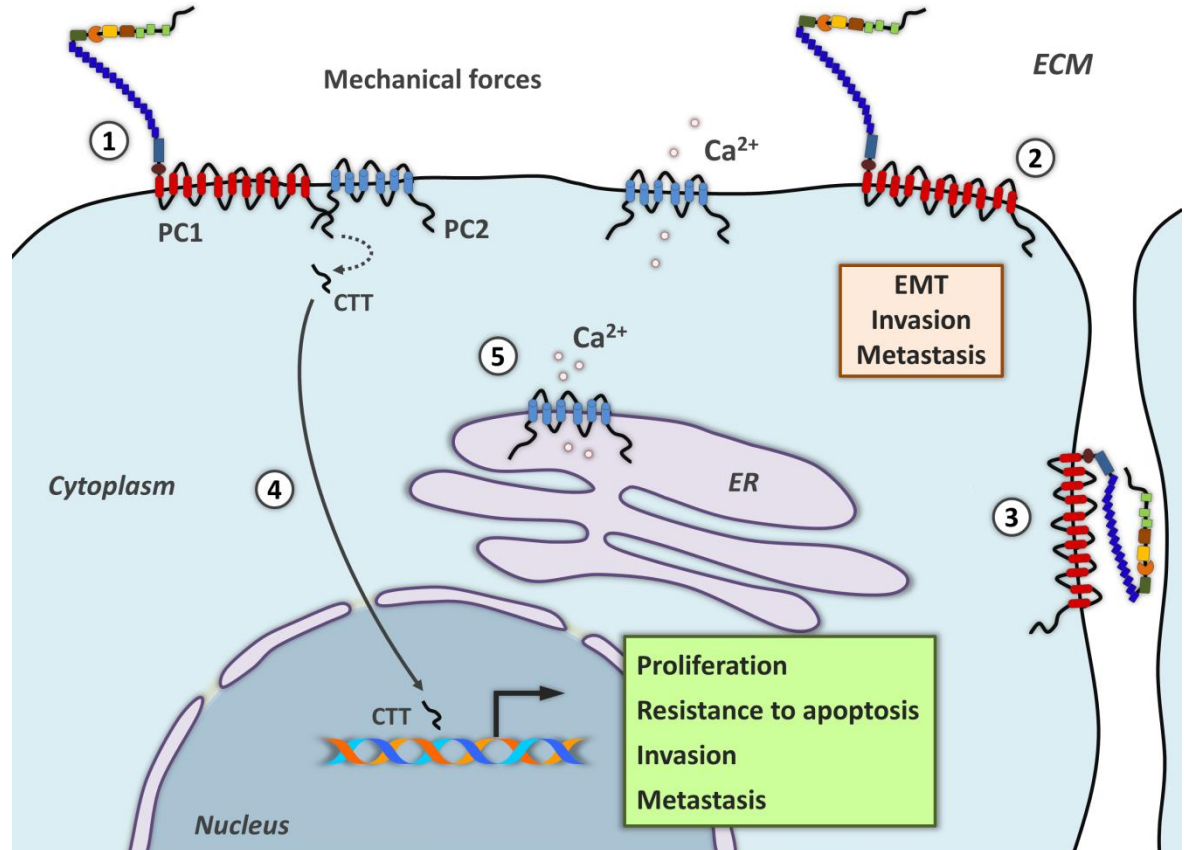
Antonios N. Gargalionis^a, Lina S. Malakou^a, Christos Adamopoulos^a, Christina Piperi^a, Irene Theohari^b, Marjan Nokhbehshaim^c, James Deschner^d, Georgios Kokkalis^e, Penelope Korkolopoulou^b, Evangelia Papadavid^{e,1}, Athanasios G. Papavassiliou^{a,*,1}, Efthimia K. Basdra^{a,*,1}

Dalagiorgou G, Piperi C, Adamopoulos C, Georgopoulou U, Gargalionis AN, et al. *Cell Mol Life Sci.* 2017 Mar;74(5):921-936.



Λειτουργία των Πολυκυστινών στα Καρκινικά κύτταρα

1. Μηχανοευαίσθητο σύμπλοκο στην κυτταρική μεμβράνη
2. 3. PC1 σε σύμπλοκα αλληλεπιδράσεων προάγει την EMT, επέκταση και μετάσταση
4. Επίδραση στην μεταγραφή γονιδίων που προάγουν την ογκογένεση και τη μετάσταση
5. PC2 – αλλαγές στην συγκέντρωση ιόντων Ca



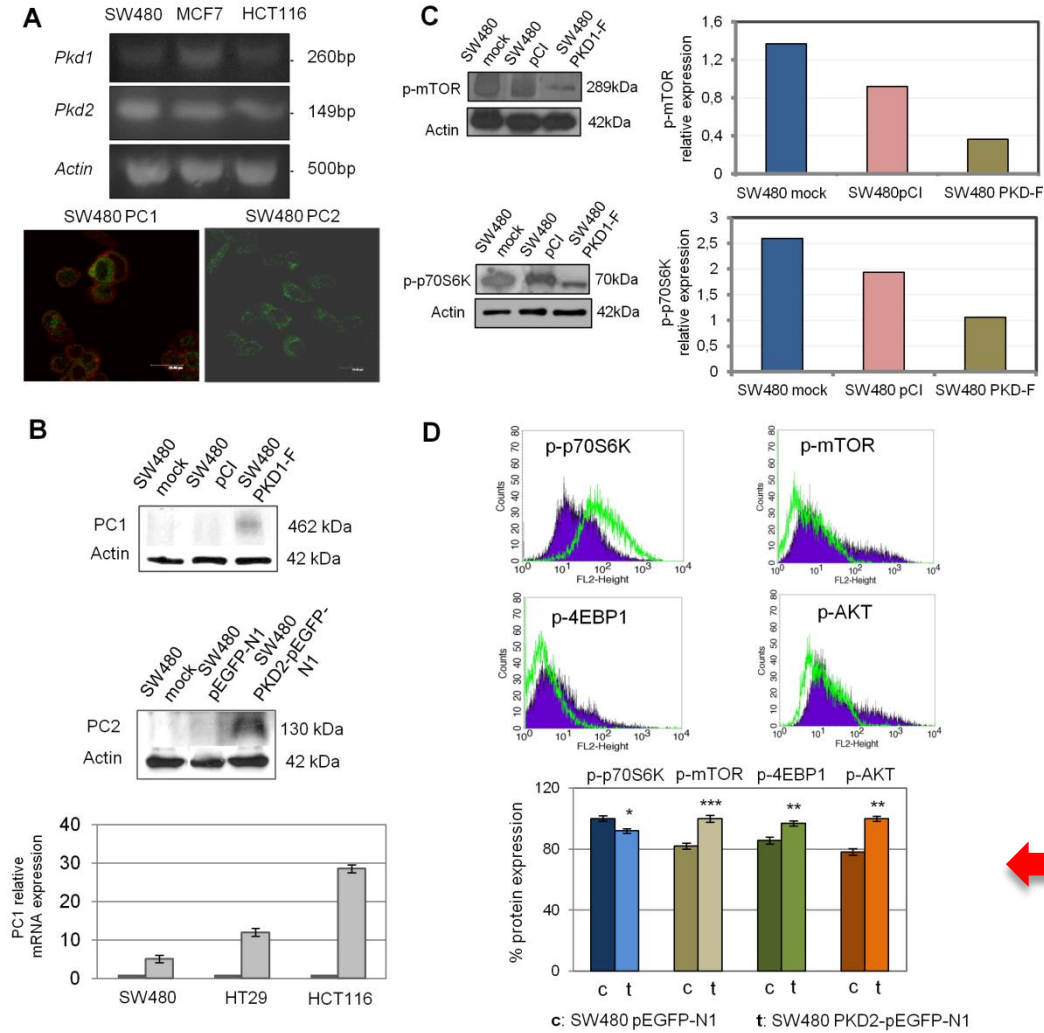
Οι πολυκυστίνες 1 και 2 συμμετέχουν στην απόκτηση επιθετικών φαινοτύπων στον ορθοκολικό καρκίνο



Polycystin-1 and polycystin-2 are involved in the acquisition of aggressive phenotypes in colorectal cancer

Antonios N. Gargalionis¹, Penelope Korkolopoulou², Elena Farmaki¹, Christina Piperi¹, Georgia Dalagiorgou¹, Christos Adamopoulos¹, Georgia Levidou², Angelica Saetta², Paraskevi Fragkou², Panagiota Tsioli², Hippokratris Kiaris¹, Adamantia Zizi-Serbetzoglou³, Ioannis Karavokyros⁴, Kostas A. Papavassiliou¹, Nikolaos Tsavaris⁵, Efstratios Patsouris², Efthimia K. Basdra¹ and Athanasios G. Papavassiliou¹

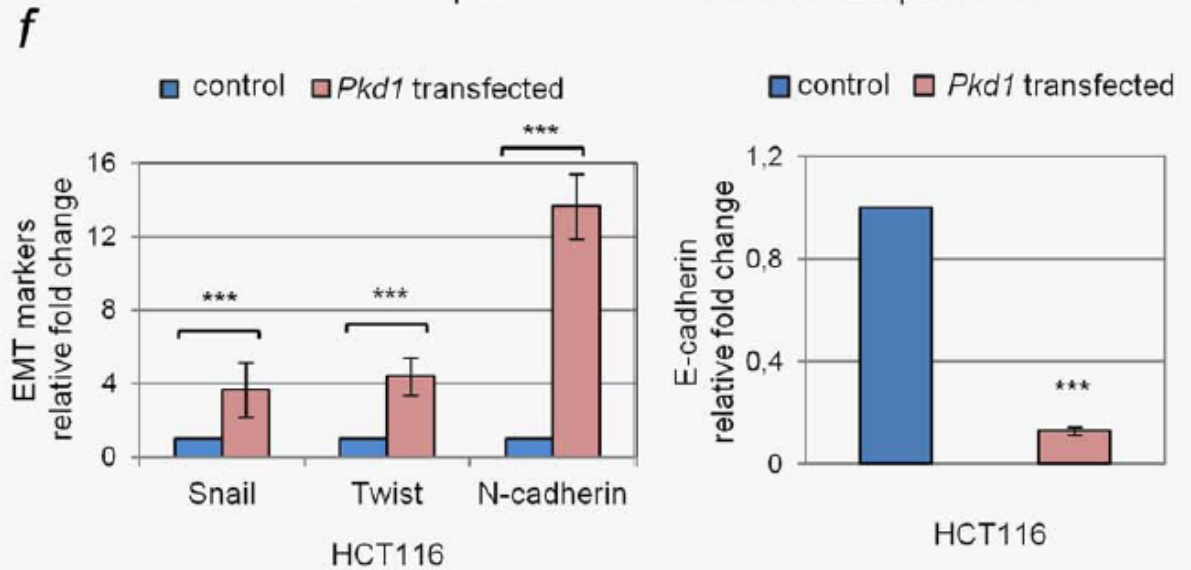
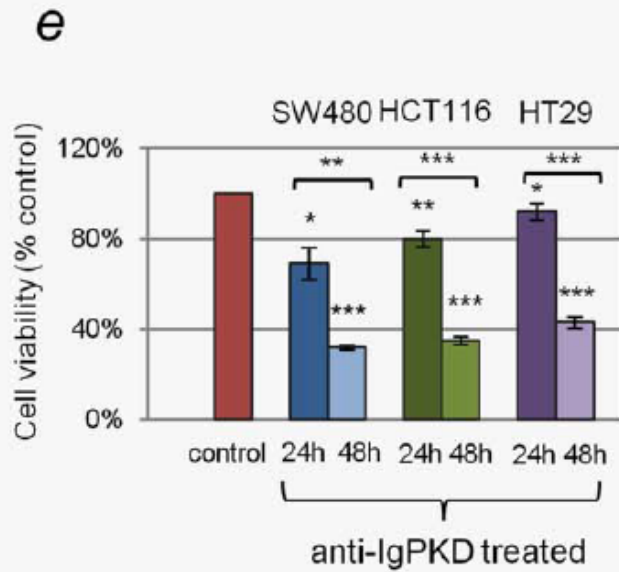
Η υπερέκφραση της PC2 ενεργοποιεί το μονοπάτι του mTOR



Polycystin-1 and polycystin-2 are involved in the acquisition of aggressive phenotypes in colorectal cancer

Antonios N. Gargalionis¹, Penelope Korkotopoulou², Elena Farmaki¹, Christina Piperi¹, Georgia Dalagiorgou¹, Christos Adamopoulos¹, Georgia Levidou², Angelica Saetta², Paraskevi Fragkou², Panagiota Tsioli², Hippokratris Kiaris¹, Adamantia Zizi-Serbetzoglou³, Ioannis Karavokyros⁴, Kostas A. Papavassiliou¹, Nikolaos Tsavaris⁵, Efstratios Patsouris², Efthimia K. Basdra¹ and Athanasios G. Papavassiliou¹

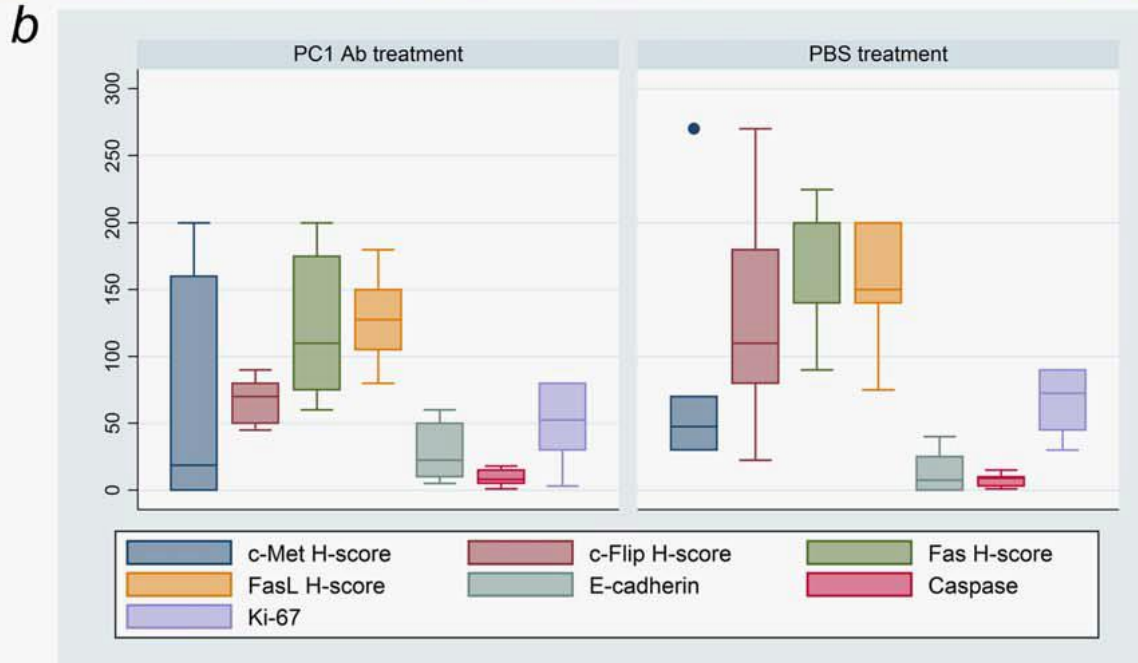
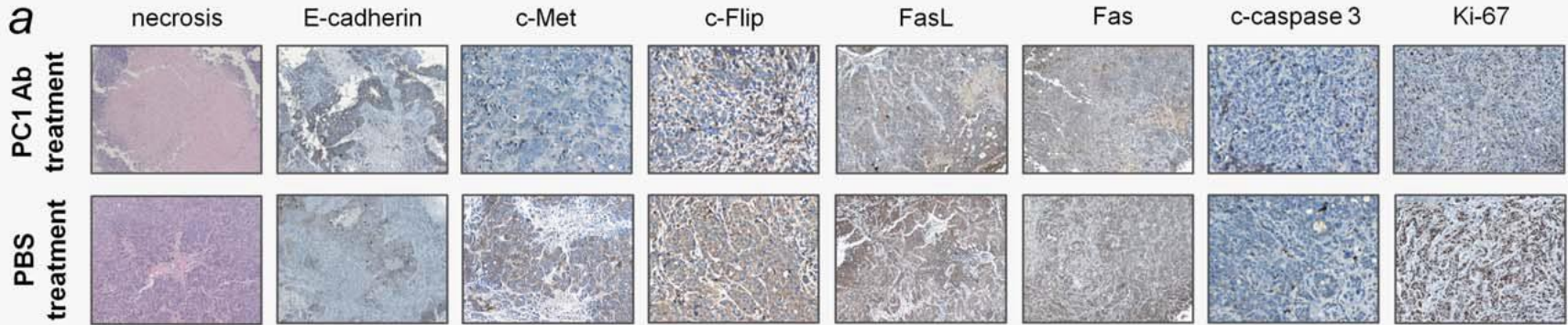
Η υπερέκφραση της πολυκυστίνης-1 επάγει την επιθηλιο-μεσεγχυματική μετάπτωση (EMT)



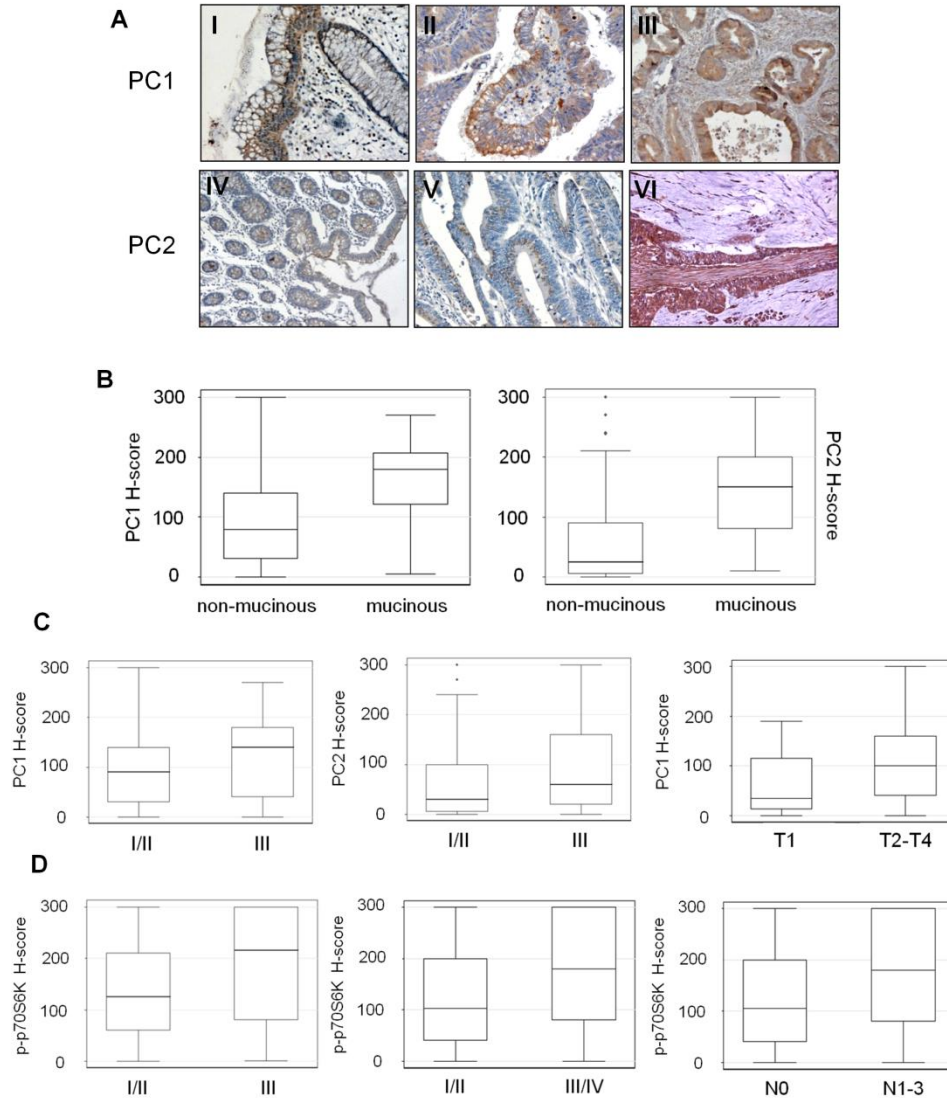
Polycystin-1 and polycystin-2 are involved in the acquisition of aggressive phenotypes in colorectal cancer

Antonios N. Gargalionis¹, Penelope Korkolopoulou², Elena Farmaki¹, Christina Piperi¹, Georgia Dalagiorgou¹, Christos Adamopoulos¹, Georgia Levidou², Angelica Saetta², Paraskevi Fragkou², Panagiota Tsioli², Hippokratris Klaris¹, Adamantia Zizi-Serbetzoglou¹, Ioannis Karavokyros⁴, Kostas A. Papavassiliou¹, Nikolaos Tsavaris⁵, Efstratios Patsouris², Efthimia K. Basdra¹ and Athanasios G. Papavassiliou¹

Η αναστολή της PC1 προκαλεί νέκρωση του όγκου, μείωση του πολλαπλασιασμού, αύξηση της απόπτωσης και μείωση της EMT σε ξενομοσχεύματα HT29



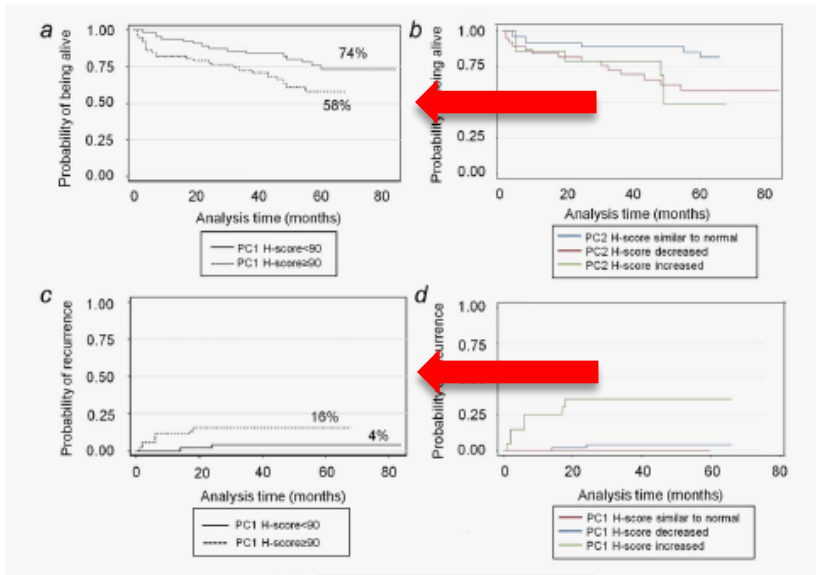
Η υπερέκφραση της πολυκυστίνης-1 συνδέεται με τα βλεννώδη καρκινώματα και το προχωρημένο στάδιο της νόσου



Polycystin-1 and polycystin-2 are involved in the acquisition of aggressive phenotypes in colorectal cancer

Antonios N. Gargalionis¹, Penelope Korkolopoulou², Elena Farmaki¹, Christina Piperi¹, Georgina Dalagiorgou¹, Christos Adamopoulos¹, Georgia Levidou², Angelica Saetta², Paraskevi Fragkou², Panagiota Tsioli², Hippokratris Klaris¹, Adamantia Zizi-Serbetzoglou¹, Ioannis Karavokyros⁴, Kostas A. Papavassiliou¹, Nikolaos Tsavaris⁵, Efstratios Patsouris², Efthimia K. Basdra¹ and Athanasios G. Papavassiliou¹

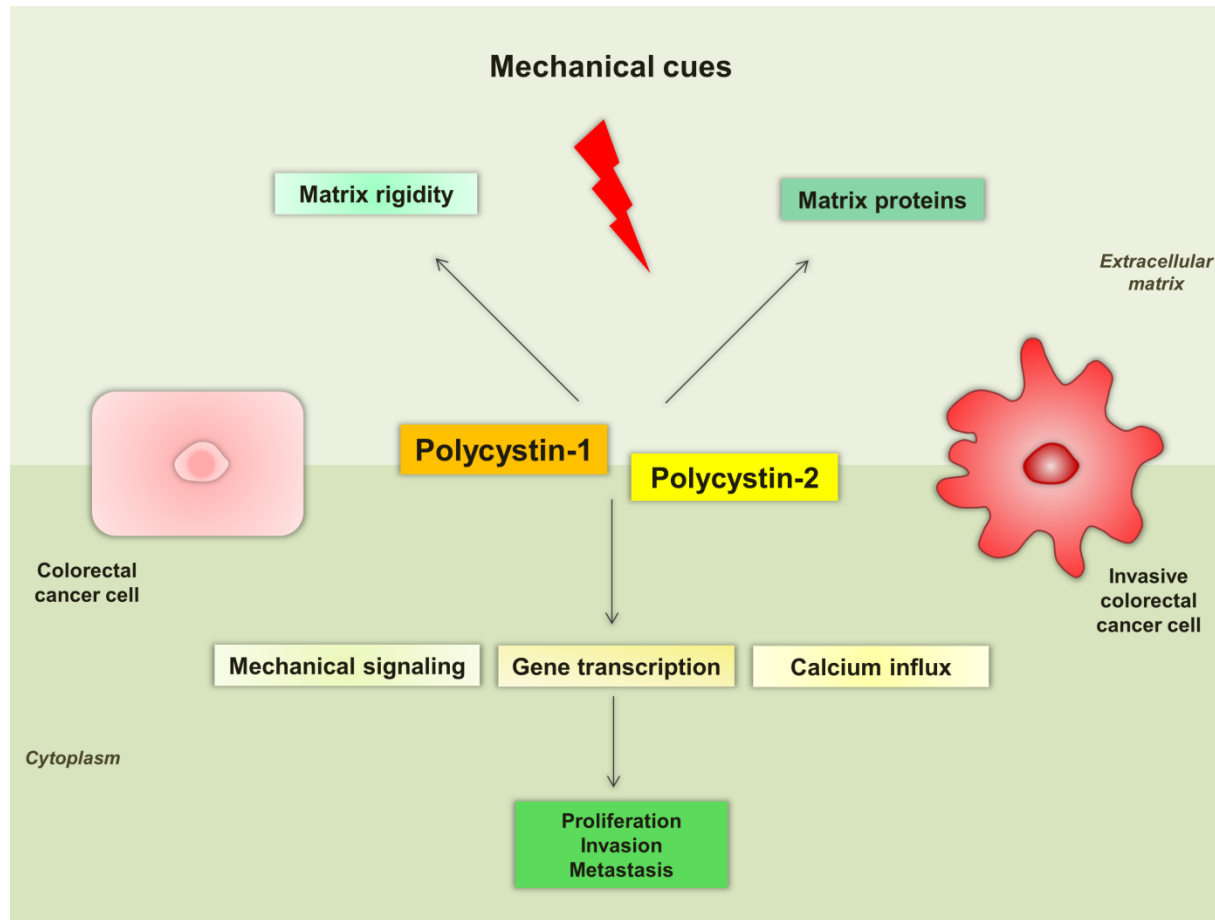
Η υπερέκφραση της πολυκυστίνης-1 είναι ανεξάρτητος επιβαρυντικός παράγοντας της επιβίωσης χωρίς υποτροπή



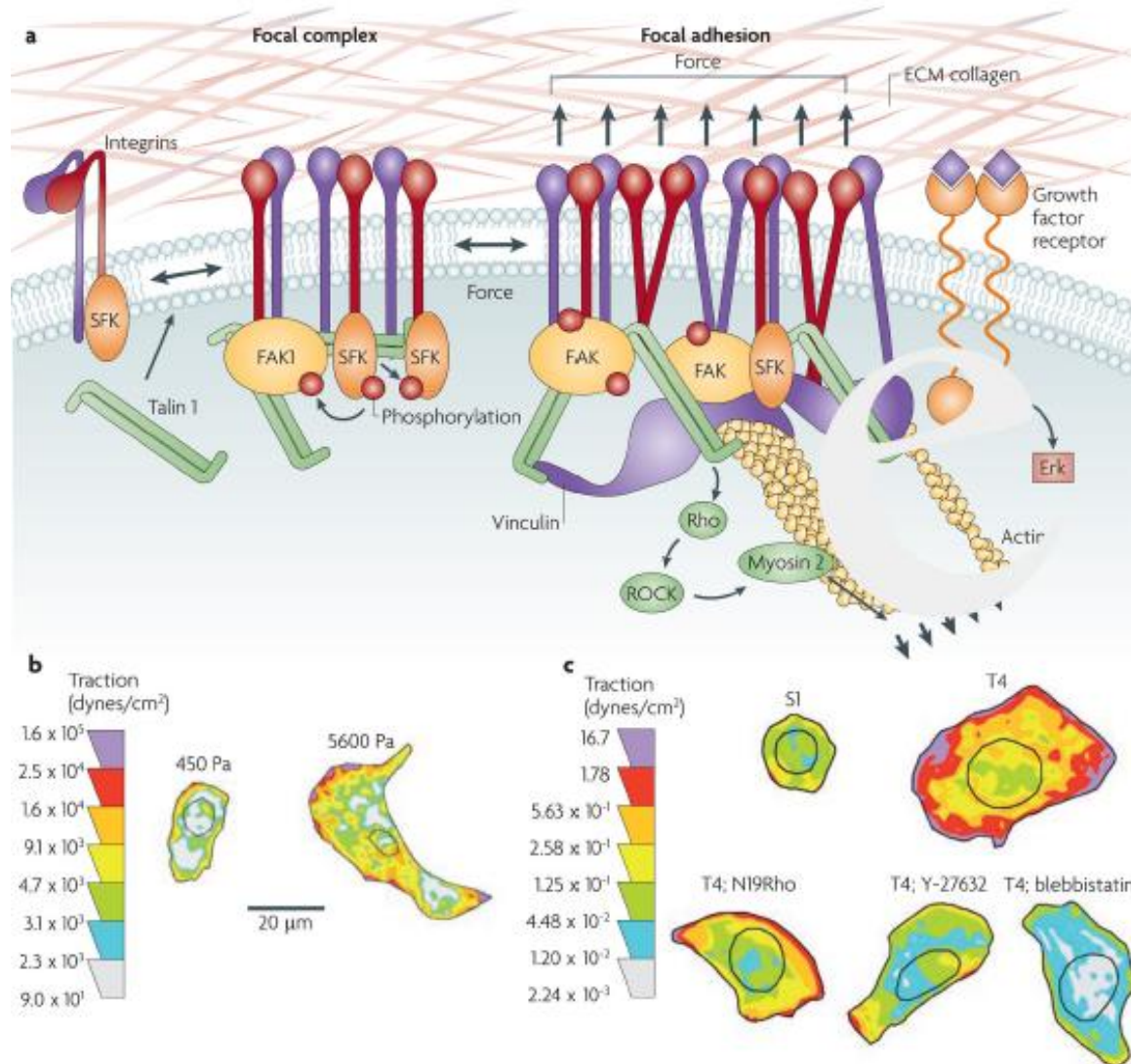
		Hazard Ratio (HR)	<i>p</i> value	95% Confidence Interval of HR	
A	PC1 H-score	1.003	0.396	0.997	1.008
	p-p70S6K H-score	1.001	0.750	0.995	1.007
	PC2 H-score	0.993	0.262	0.982	1.005
	p-mTOR H-score	1.000	0.962	0.996	1.004
	TNM stage	3.221	<0.001	1.674	6.197
B	Histological grade	1.135	0.735	0.544	2.369
	PC1 H-score	1.016	0.030	1.002	1.031
	p-p70S6K H-score	1.012	0.047	1.000	1.024
	PC2 H-score	1.001	0.921	0.988	1.014
	p-mTOR H-score	0.986	0.224	0.965	1.008
	TNM stage	7.290	0.031	1.196	44.457
	Histological grade	0.905	0.736	0.776	1.053

Polycystin-1 and polycystin-2 are involved in the acquisition of aggressive phenotypes in colorectal cancer

Οι πολυκυστίνες 1 και 2 διαμεσολαβούν τη μηχανοδιέγερση στα καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου

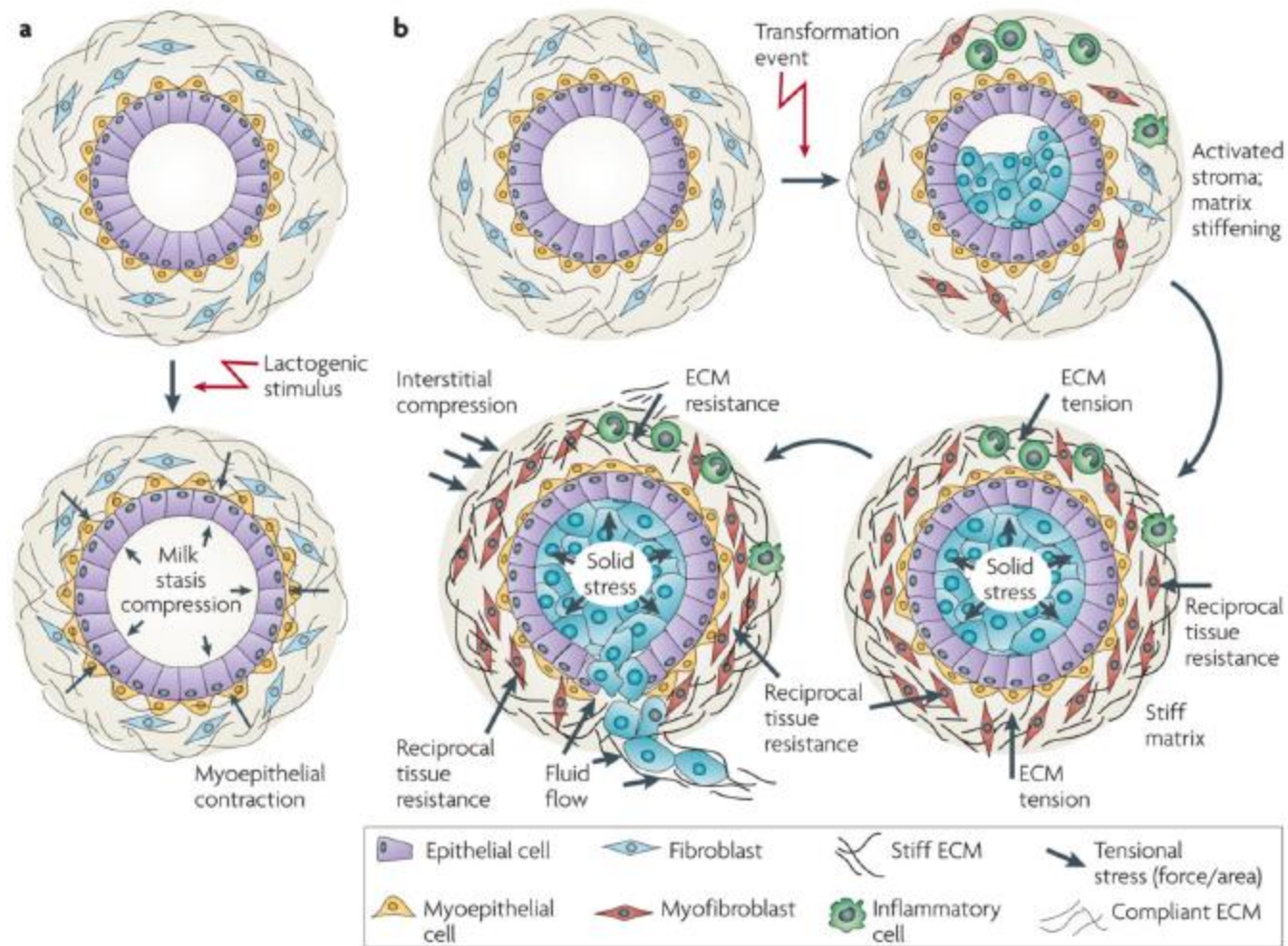


Μηχανοδιέγερση και διαφοροποιήσεις στα φυσιολογικά και στα καρκινικά κύτταρα μαστού

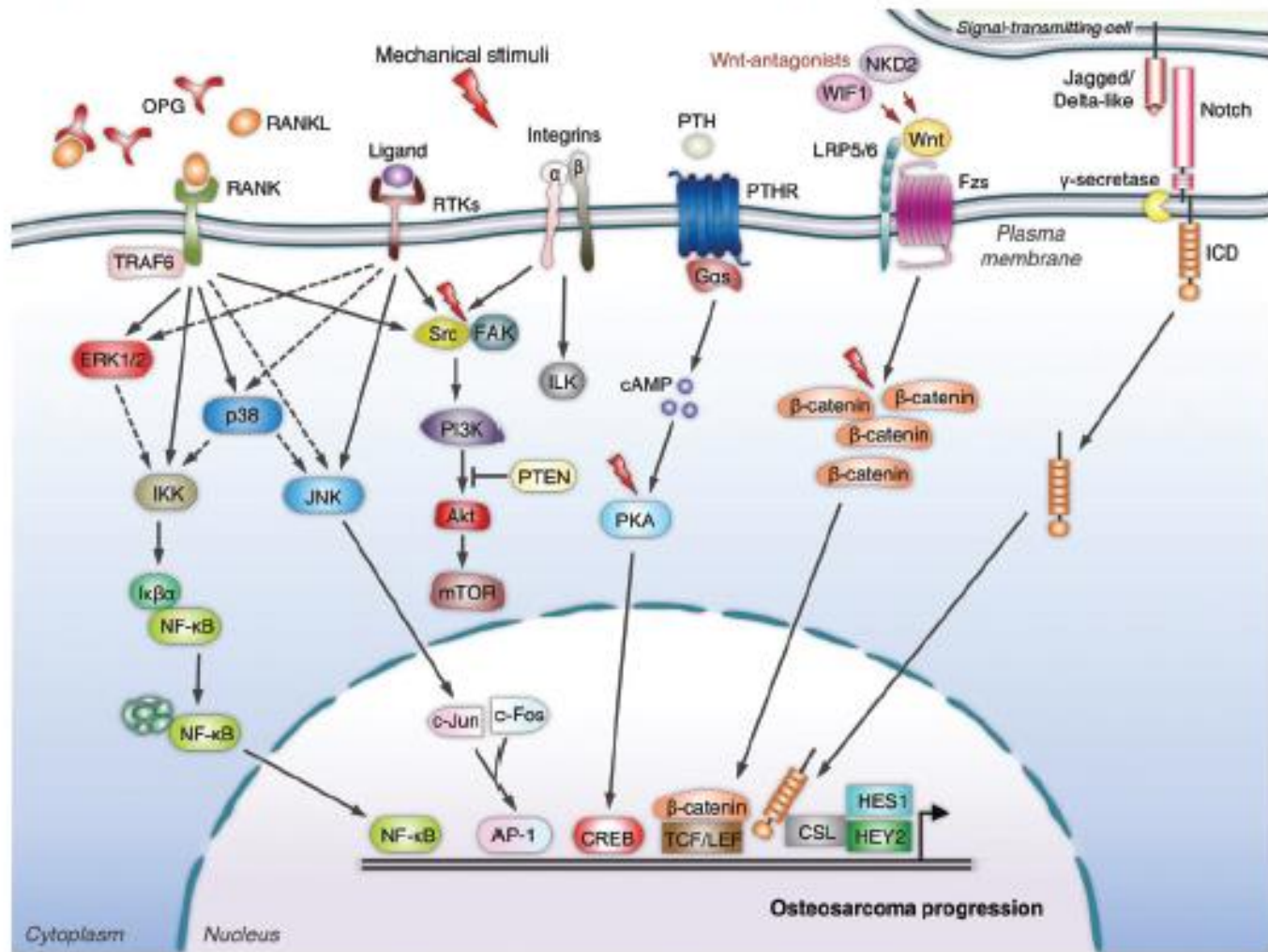


Traction force microscopy

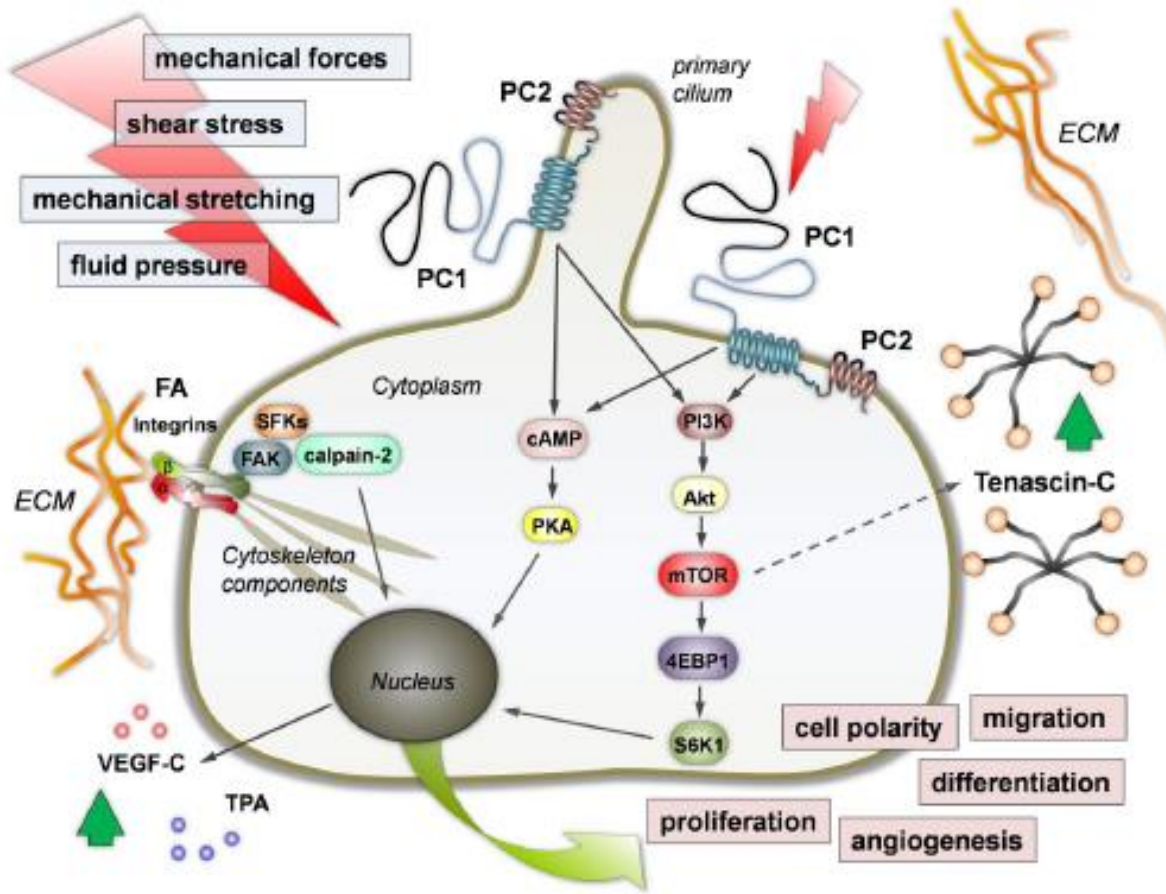
Ο μαστικός αδένας είναι ένας μηχανικά ενεργός ιστός



Σηματοδοτικά μονοπάτια που επάγονται από τη μηχανική διέγερση στο οστεοσάρκωμα



Πολυκυστίνες και οστεοσάρκωμα

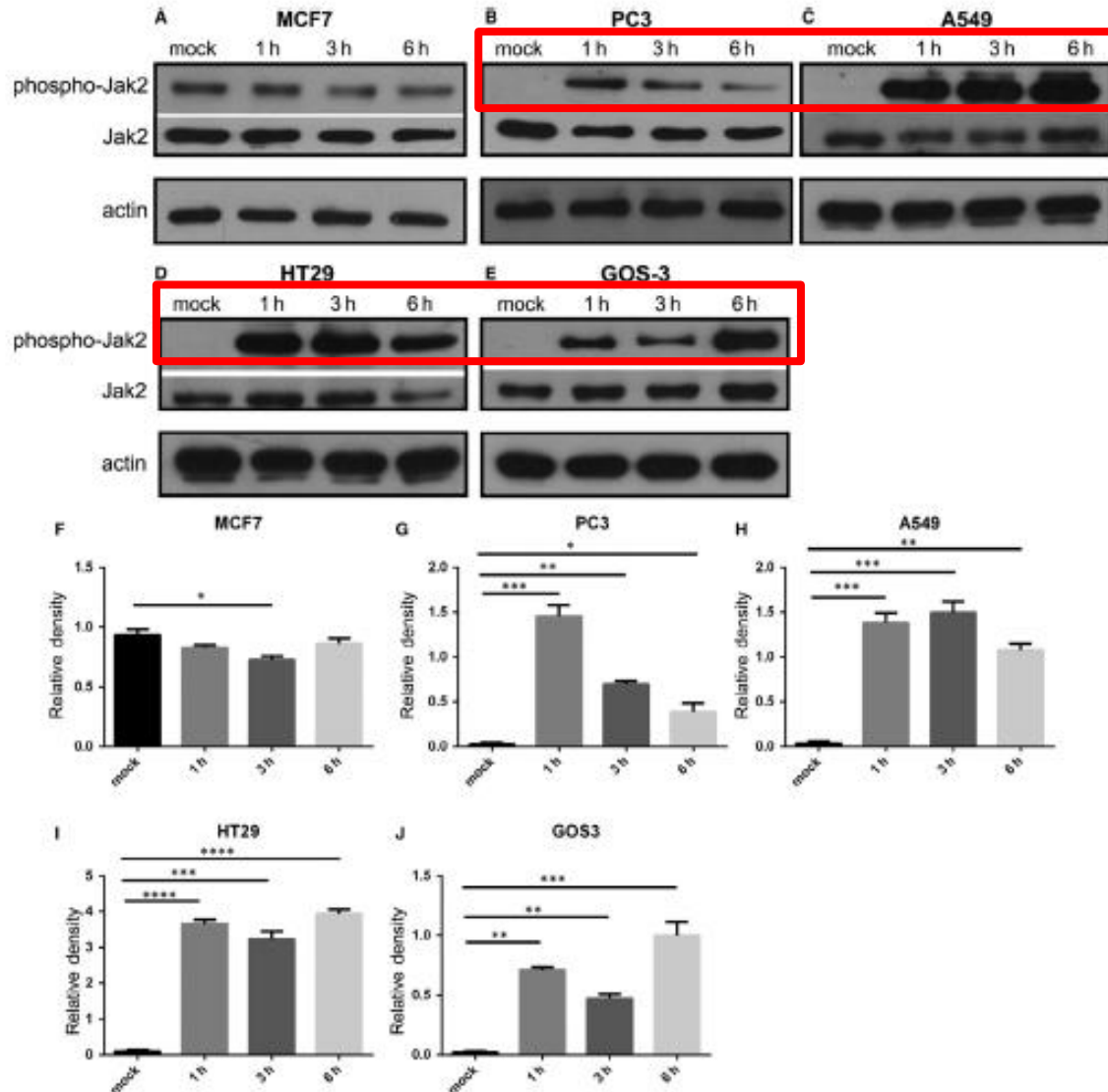


Η αναστολή της PC1 συνοδεύεται από αυξημένο πολλαπλασιασμό και μεταναστευτικότητα των MG-63 κυττάρων

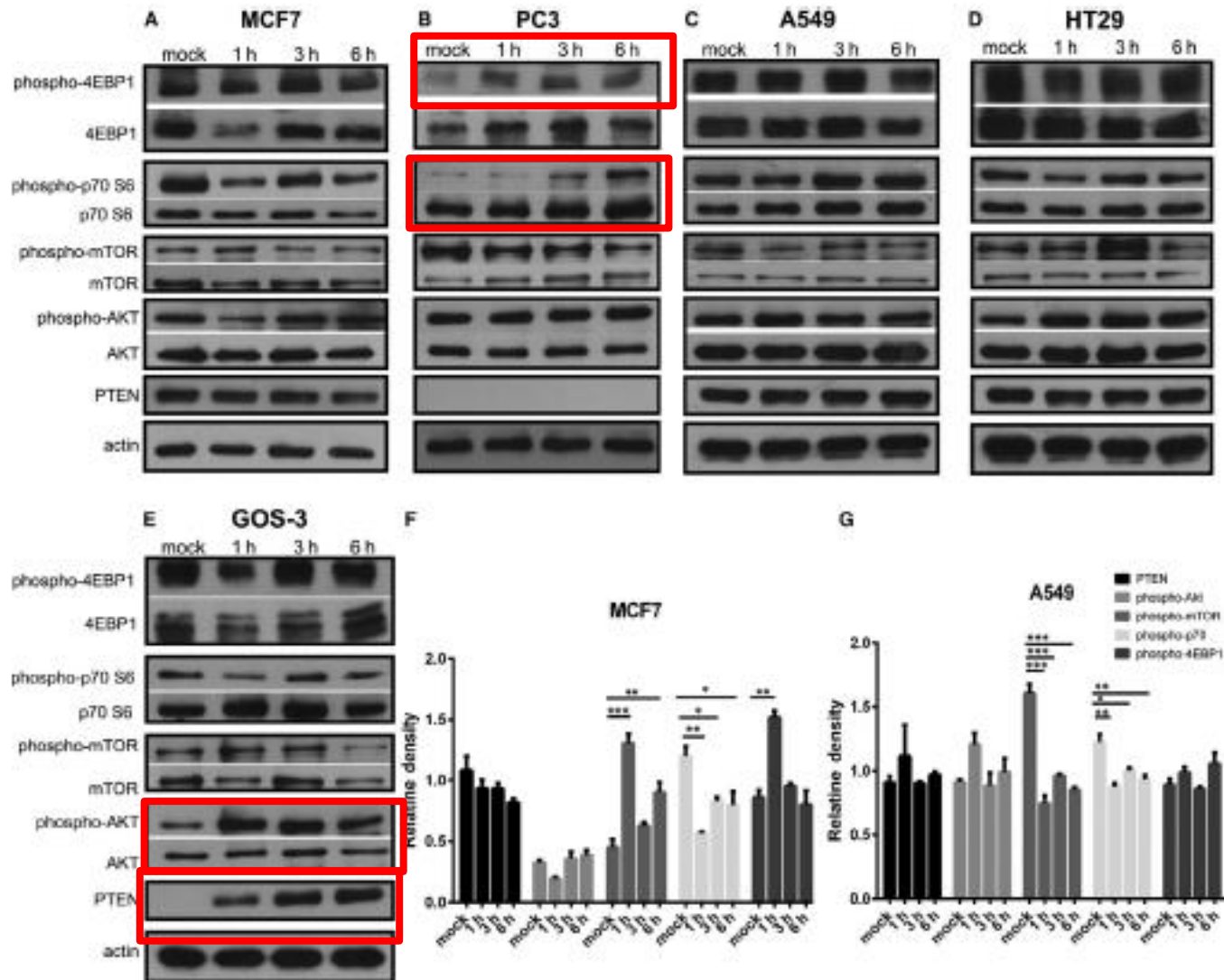
Η αποσιώπηση της PC1 ενεργοποιεί τα μονοπάτια PI3K/Akt/mTOR και Wnt

Πυρηνική εντόπιση στους ιστούς οστεοσαρκώματος

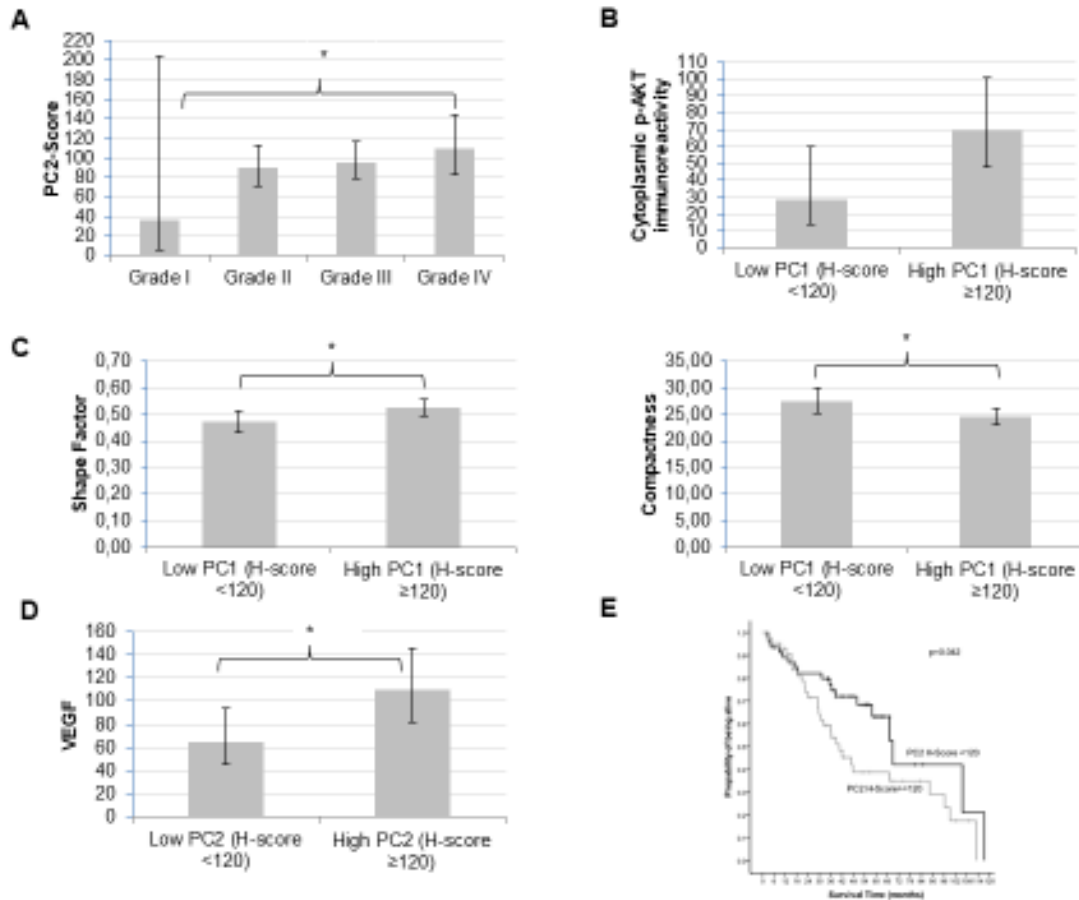
Η πολυκυστίνη-1 επιδρά στη συμπεριφορά των νεοπλασματικών κυττάρων και αλληλεπιδρά με τα σηματοδοτικά μονοπάτια mTOR και JAK



Η πολυκουστίνη-1 επιδρά στη συμπεριφορά των νεοπλασματικών κυττάρων και αλληλεπιδρά με τα σηματοδοτικά μονοπάτια mTOR και JAK



Polycystin-1 induces activation of the PI3K/AKT/mTOR pathway and promotes angiogenesis in renal cell carcinoma



- PC1 and PC2 revealed high expression when they were associated with higher grade and decreased 5-year survival
- Positive association between PC2 and VEGF expression
- PC1 augmented the tumor's microvascular network in stage IV carcinomas
- Inhibition of PC1 resulted in upregulation of the PI3K/Akt/mTOR pathway, enhanced cell proliferation

Θεραπευτικές προοπτικές

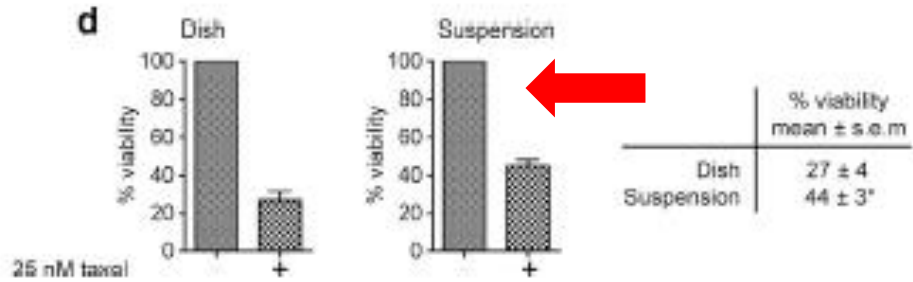
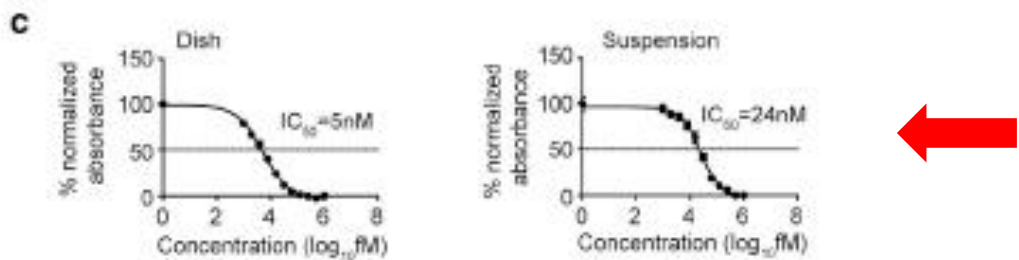
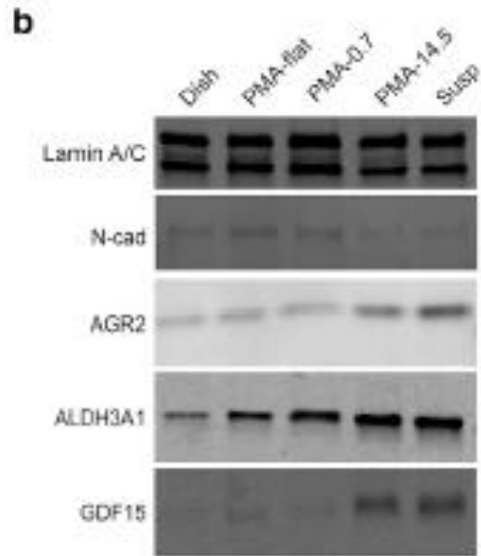
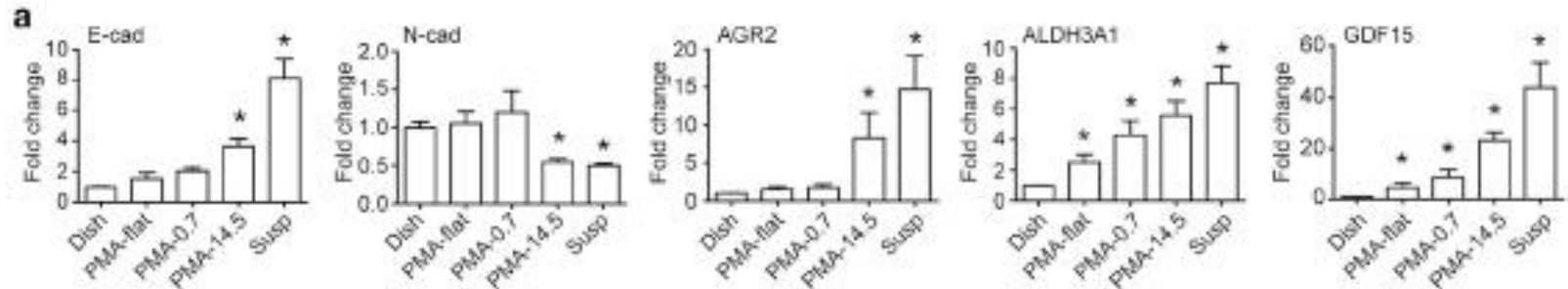
Μόρια της μηχανοδιέγερσης που προσδίδουν ανθεκτικότητα στις θεραπείες και αποτελούν στόχους συνδυαστικής θεραπείας

Νέες στρατηγικές που χρησιμοποιούν τις βιοφυσικές ιδιότητες για να στοχεύσουν τις μεταστατικές εστίες μέσω ενός μηχανο-αποκρινόμενου κυτταρικού συστήματος

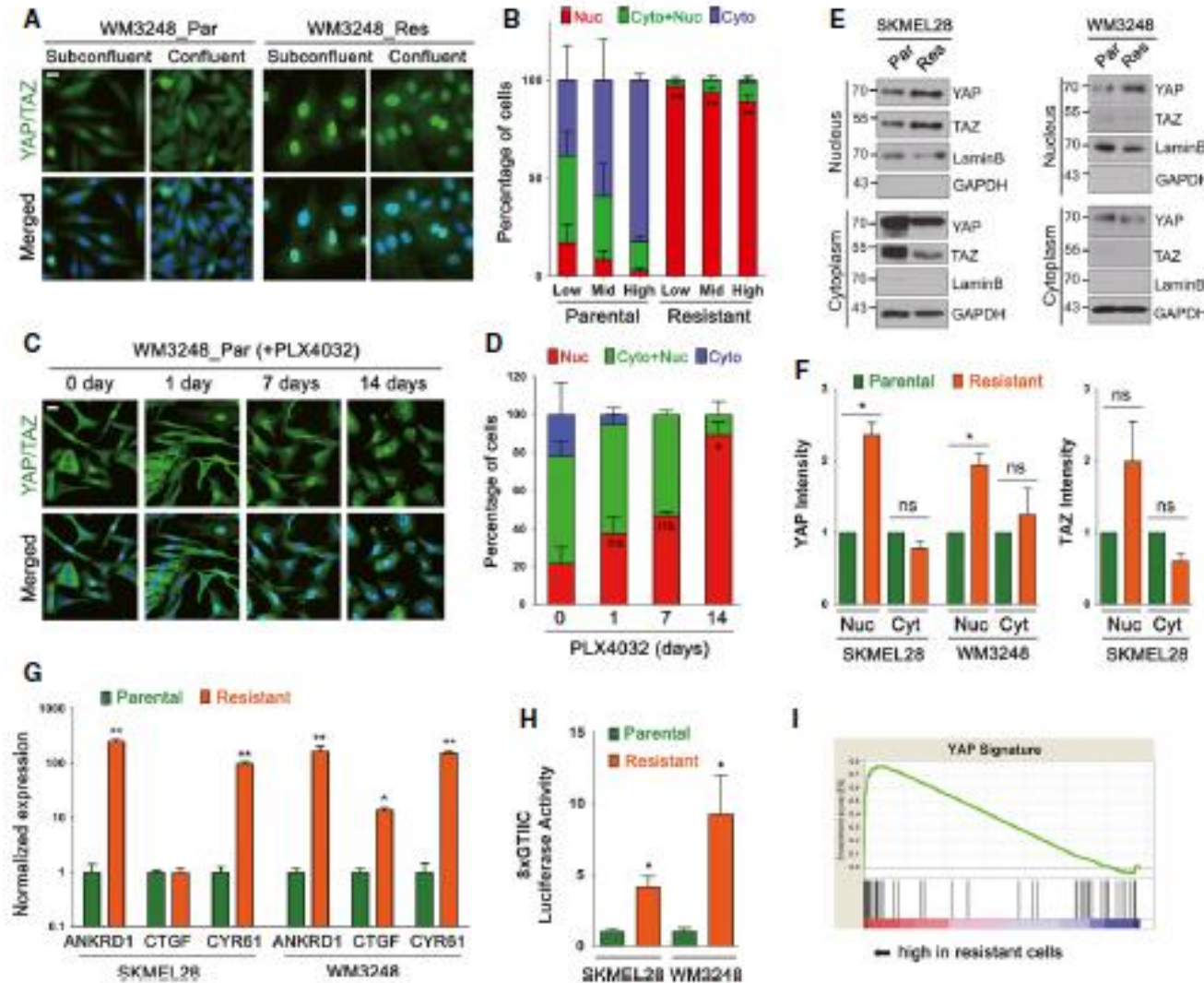
Table 2. List of Drugs Targeting Mechanotransduction Pathways in Cancer

drug name	molecular target	clinical trial	references
ATN-161	Integrin ($\alpha 5\beta 1$, $\alpha 5\beta 3$)	phase II	186
Volociximab	Integrin ($\alpha 5\beta 1$)	phase II	187
NAMI-A	Integrin ($\alpha 5\beta 1$)	–	188
Etaracizumab	Integrin ($\alpha 5\beta 3$)	phase II	189
Vitaxin	Integrin ($\alpha 5\beta 3$)	phase II	190
Cilengitide	Integrin ($\alpha 5\beta 3$, $\alpha 5\beta 5$)	phase III	182
PF-562271	FAK and Pyk2	phase I	191
VERSUS-6063	FAK and Pyk2	phase I	192
VERSUS-4718			
Dasatinib	Src	phase II	193
Verteporfin	YAP	–	194
Azidoblebbistatin	Myosin II	–	195

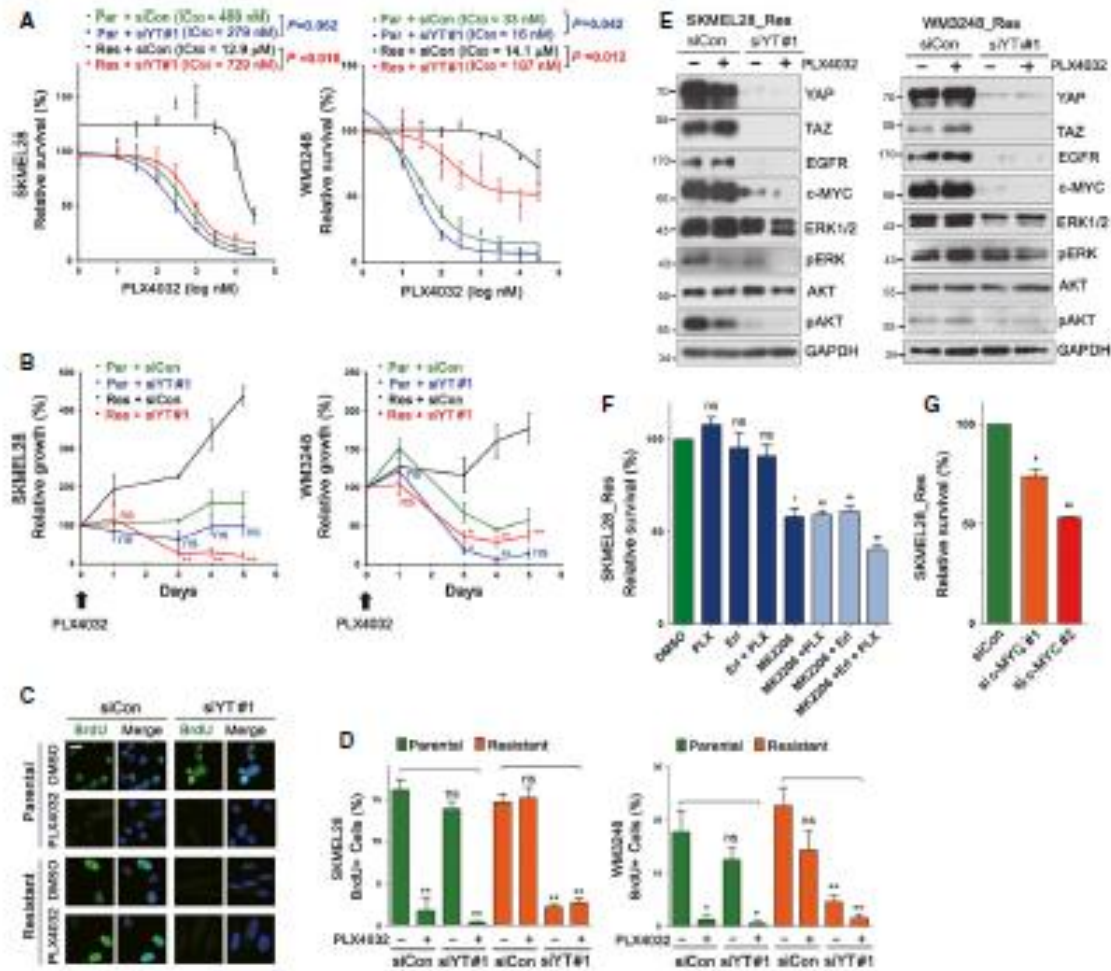
Η μηχανοδιέγερση επάγει φαινοτυπικές αλλαγές στα καρκινικά κύτταρα του προστάτη και μειωμένη ανταπόκριση στην πακλιταξέλη



Τα ανθεκτικά κύτταρα μελανώματος στους αναστολείς BRAF εμφανίζουν αυξημένη μηχανο-επαγόμενη δραστηριότητα των YAP/TAZ



Μειώνεται η επιβίωση των κυττάρων μελανώματος όταν μειωθεί η έκφραση των YAP/TAZ



CANCER

Mechanoresponsive stem cells to target cancer metastases through biophysical cues

Linan Liu,^{1,2,3,4,5,6*} Shirley X. Zhang,^{1,2,3,4,5,6*} Wenbin Liao,^{1,2,3,4,5,6} Henry P. Farhoodi,^{1,2,3,4,5,6}
Chi W. Wong,^{1,2,3,4,5,6} Claire C. Chen,^{1,2,3,4,5,6} Aude I. Ségaliny,^{1,2,3,4,5,6} Jenu V. Chacko,⁵
Lily P. Nguyen,^{1,2,3,4,5,6} Mengrou Lu,^{1,2,3,4,5,6} George Polovin,^{1,2,3,4,5,6} Egest J. Pone,^{1,2,3,4,5,6}
Timothy L. Downing,^{1,5} Devon A. Lawson,^{1,3,7} Michelle A. Digman,^{5,8,9} Weian Zhao^{1,2,3,4,5,6†}

Copyright © 2017
The Authors, some
rights reserved;
exclusive licensee
American Association
for the Advancement
of Science. No claim
to original U.S.
Government Works

Μηχανοεπαγόμενοι φορείς μεσεγχυματικών αρχέγονων κυττάρων ανιχνεύουν μεταστατικές περιοχές , με βάση μηχανικές ιδιότητες, για να αποδώσουν εκλεκτικά τους αντικαρκινικούς παράγοντες.

Οι φορείς αυτοί εκμεταλλεύονται αλλοιώσεις στην σύσταση της ΕΘΜ και τη γένεση αντίστοιχων μηχανικών ερεθισμάτων στην περιοχή.

Αναπαραγωγή της μηχανικής πολυπλοκότητας του μικροπεριβάλλοντος in vivo στο εργαστήριο για την ανάπτυξη αντικαρκινικών στρατηγικών

- Συνεργασία διαφόρων ειδικοτήτων (γιατρών, βιοχημικών, βιοπληροφορικής, βιοφυσικών, κλπ.)
- PDX models
- 3D models
- In vitro καλλιέργειες κλινικών δειγμάτων (π.χ. CTCs)
- Νέες τεχνολογίες – tumor-on-a-chip πλατφόρμες



**Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική
Σχολή Αθηνών (Διευθυντής: Α.Γ.
Παπαβασιλείου)**

**ΓΝΑ ΛΑΪΚΟ – Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ**



**JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ**

**Department of Periodontology and
Operative Dentistry, University Medical
Center of the Johannes Gutenberg
University, Mainz**



**Section of Experimental Dento-Maxillo-
Facial Medicine, Center of Dento-Maxillo-
Facial Medicine, University of Bonn**

Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας!