

# Ερευνητικό Κέντρο Αθηροθρόμβωσης

## Γενικά

Το Ερευνητικό Κέντρο Αθηροθρόμβωσης (ΕΚΑ) του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, είναι μία προηγμένη και σύγχρονη ερευνητική μονάδα η οποία εστιάζεται σε βασική, μεταφραστική αλλά και κλινική έρευνα στο επιστημονικό πεδίο της Αθηροθρόμβωσης. Το Κέντρο έχει ως στόχο την εκτέλεση υψηλής ποιότητας, διεθνώς ανταγωνιστικής έρευνας σε εργαστηριακό επίπεδο αλλά και τον σχεδιασμό και τη διενέργεια κλινικών μελετών σε θέματα σχετικά με την αθηροσκλήρωση και τη θρόμβωση καθώς και την πρόληψη/θεραπεία της καρδιαγγειακής νόσου. Ο σύγχρονος εργαστηριακός εξοπλισμός του ΕΚΑ, σε συνδυασμό με την τεχνογνωσία που διαθέτει ως προς το σχεδιασμό και την εκτέλεση υψηλής ποιότητας εργαστηριακής έρευνας αλλά και κλινικών μελετών, έχουν ως συνέπεια την ανάπτυξη συνεργασιών μεταξύ επιστημόνων του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και άλλων Πανεπιστημίων και Ερευνητικών Κέντρων της Ελλάδας και του εξωτερικού οι οποίοι δραστηριοποιούνται ερευνητικά στα πεδία της αθηροσκλήρωσης και της θρόμβωσης. Παράλληλα, υπάρχει αλληλεπίδραση με ιδιωτικούς φορείς που δραστηριοποιούνται στο χώρο της πρόληψης και θεραπείας της αθηροθρόμβωσης και της καρδιαγγειακής νόσου, στα πλαίσια προγραμμάτων παροχής υπηρεσιών.

Εκτός από τα προφανή οφέλη που έχει η λειτουργία του ΕΚΑ για τους ερευνητές του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, σημαντικά οφέλη προκύπτουν και για τους ασθενείς της περιοχής της Ηπείρου οι οποίοι εμφανίζουν κλινικές εκδηλώσεις σχετικές με την αθηροθρόμβωση όπως δυσλιπιδαιμίες, υπέρταση, στεφανιαία νόσο, εγκεφαλικά ισχαιμικά επεισόδια, κλπ. Στους ασθενείς αυτούς μπορούν να γίνουν εξειδικευμένες εξετάσεις (χωρίς κόστος για τους ασθενείς και εφόσον αυτό κρίνεται σκόπιμο από τον θεράποντα ιατρό) οι οποίες απαιτούν τον εξειδικευμένο εξοπλισμό του ΕΚΑ και δεν μπορούν να γίνουν σε εργαστήρια νοσοκομείων ή διαγνωστικών κέντρων.

Εκτός από την έρευνα, ο εξοπλισμός του ΕΚΑ χρησιμοποιείται και για την εκπαίδευση προπτυχιακών φοιτητών στα πλαίσια εργαστηριακών ασκήσεων ή εκπόνησης διπλωματικών εργασιών, για την εκπόνηση μεταπτυχιακών διπλωματικών εργασιών από μεταπτυχιακούς φοιτητές, καθώς και για την εκπόνηση διδακτορικών διατριβών.

Τέλος, στα πλαίσια της συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης, το ΕΚΑ διοργανώνει ετησίως, σε

συνεργασία με το Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή και την διεθνή επιστημονική εταιρεία EMLTD (European and Mediterranean League on Thrombotic Diseases), το συνέδριο ALPIC (Advanced Learning on Platelets and thrombosis International Course) με τη συμμετοχή διεθνούς κύρους Ελλήνων και ξένων επιστημόνων, ειδικών στη θρόμβωση. Το συνέδριο αυτό τελεί υπό την αιγίδα της διεθνούς επιστημονικής εταιρείας ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis).

## Επιστημονικό υπόβαθρο

Η αθηροθρόμβωση είναι μια πολυπαραγοντική παθοφυσιολογική οντότητα η οποία εμφανίζεται σε πολύ μικρή ηλικία και εξελίσσεται συνεχώς με ταχύτητα η οποία διαφοροποιείται μεταξύ των ατόμων και εξαρτάται κυρίως από γενετικούς, περιβαλλοντικούς και διατροφικούς παράγοντες καθώς και από άλλους παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής. Η αθηροθρόμβωση αρχίζει με την ανάπτυξη των αθηρωματικών πλακών στο αρτηριακό τοίχωμα (αθηροσκλήρωση) και καταλήγει με τη ρήξη ή διάβρωση μιας αθηρωματικής πλάκας η οποία οδηγεί στην ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και στο σχηματισμό θρόμβου. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι ασθενείς με αθηροσκλήρωση ζουν φέροντας τις αθηρωματικές βλάβες αλλά νοσούν και πεθαίνουν εξαιτίας της θρόμβωσης. Ο σχηματισμός του θρόμβου, ανάλογα με το μέγεθος και τη θέση του στο αρτηριακό δένδρο μπορεί να οδηγήσει:

- Στη μερική ή πλήρη απόφραξη ενός αγγείου με συνέπεια την κλινική εκδήλωση της αρτηριακής θρόμβωσης (ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θρόμβωση αρτηριακών στελεχών των άκρων).
- Στο σχηματισμό θρομβογόνων εμβόλων που μπορούν να προκαλέσουν απόφραξη αρτηριών σε σημεία του αρτηριακού δένδρου που βρίσκονται περιφερικότερα από το σημείο σχηματισμού του θρόμβου στην αθηρωματική βλάβη.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην αθηροθρόμβωση περιλαμβάνουν τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, την απόπτωση, διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων και



των λιποπρωτεϊνών, διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης (σακχαρώδης διαβήτης), διαταραχές του μεταβολισμού του λιπώδη ιστού (παχυσαρκία), διαταραχές των μηχανισμών θρόμβωσης και πήξης, γονιδιακούς πολυμορφισμούς και μεταλλάξεις, κλπ.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της αθηροθρόμβωσης (στεφανιαία νόσος, εγκεφαλικά ισχαιμικά επεισόδια, περιφερική αρτηριακή νόσος) αποτελούν σήμερα την πρώτη αιτία θανάτου στις βιομηχανικά αναπτυγμένες χώρες και στη χώρα μας. Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης περισσότερο από 2 εκατομμύρια ανθρώπων πεθαίνουν από νοσήματα του καρδιαγγειακού συστήματος, που αντιστοιχούν περίπου σε 42% των συνολικών θανάτων, ενώ για το σύνολο των χωρών της ευρωπαϊκής ηπείρου ο αριθμός των θανάτων που οφείλονται στην αθηροθρόμβωση ανέρχεται σε 4,35 εκατομμύρια τον χρόνο. Η ετήσια συχνότητα εμφάνισης μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας) ανέρχεται σε 4% του πληθυσμού που παρουσιάζουν τουλάχιστον 3 από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου αθηροθρόμβωσης (δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, κάπνισμα, κλπ).

Η πρόληψη της αθηροθρόμβωσης και των επιπλοκών της περιλαμβάνει την αποφυγή επιβλαβών περιβαλλοντικών παραγόντων όπως πχ το κάπνισμα, την άσκηση, την αποφυγή της παχυσαρκίας, τη σωστή διατροφή με την κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε συστατικά με αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, αντιαποπρωτικές, αντιθρομβωτικές ιδιότητες, κλπ.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των κλινικών εκδηλώσεων της αθηροθρόμβωσης έχει τρεις κυρίως στόχους:

1. Τη ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου αθηροθρόμβωσης (υπερλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, κ.λ.π.).
2. Την αναστολή σχηματισμού του θρόμβου που επιτυγχάνεται με την αντιθρομβωτική αγωγή (αντιαιμοπεταλιακά και αντιπηκτικά φάρμακα).
3. Την αποκατάσταση της βατότητας του αγγείου που επιτυγχάνεται με τη θρομβόλυση, τη διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (PCI) ή διάφορες παρακαμπτήριες επεμβάσεις.

Με δεδομένη την πολυπλοκότητα των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συμμετέχουν στην αθηροθρόμβωση και στις κλινικές εκδηλώσεις της, η επιτυχής διερεύνηση του επιστημονικού αυτού πεδίου απαιτεί συνεργασία ερευνητών από διάφορα επιστημονικά πεδία τόσο βασικών επιστημών όσο και κλινικών ειδικοτήτων.

Στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων υπάρχει μια κρίσιμη μάζα μελών ΔΕΠ από την Ιατρική Σχολή, το Τμήμα Χημείας και το Τμήμα Βιολογικών Εφαρμογών και Τεχνολογιών (Ερευνητική Ομάδα Αθηροθρόμβωσης) η οποία ασχολείται με θέματα σχετικά με την αθηροθρόμβωση. Οι επιστήμονες αυτοί καλύπτουν διάφορα επιστημονικά πεδία βασικής έρευνας όπως Βιοχημεία, Κλινική Χημεία, Μοριακή Βιολογία, Πεπτιδοχημεία, Συνθετική Οργανική Χημεία, Χημεία Φυσικών Προϊόντων, Βιοτεχνολογία, καθώς και κλινικών ειδικοτήτων όπως Καρδιολογία, Παθολογία, Καρδιοχειρουργική, Νεφρολογία, Ενδοκρινολογία, κλπ.

## Υποδομή-Εξοπλισμός

Ο εργαστηριακός εξοπλισμός του ΕΚΑ περιλαμβάνει τα παρακάτω κύρια όργανα:

1. Σύσσωρο μέτρο αιμοπεταλίων 4-διαύλων (700-4DR, Chronolog)
2. Σύστημα μελέτης της προσκόλλησης κυττάρων υπό συνθήκες ροής (shear stress) (Cellix)
3. Σύστημα ανάλυσης πρωτεϊνών (Bio-Plex 200)
4. Σύστημα βιοαντιδραστήρα (BIOENGINEERING)
5. Κυτταρόμετρο ροής FACSCalibur (Becton-Dickinson)
6. Υπερφυγόκεντρος L70 + ρότορας SW41 Ti (Beckman)
7. Φασματοφωτόμετρο μικροπλακιδίων (Microplate reader) TECAN)
8. Ειδικό Σύστημα ηλεκτροφόρησης λιποπρωτεϊνών Lipoprint (Quantimetrix)
9. Μικροσκόπιο φθορισμού (Olympus)
10. PCR (MJ Research, Inc.)
11. Βασικό εργαστηριακό εξοπλισμό (Φυγόκεντροι πάγκου, συσκευές ηλεκτροφόρησης και τροφοδοτικά, μικροσκόπιο, υδατόλουτρα, αυτόματες πιπέτες, κλπ)

Ο παραπάνω εξοπλισμός αποκτήθηκε στα πλαίσια ανταγωνιστικών ερευνητικών προγραμμάτων και κυρίως των ΕΠΕΤ II 97 ΕΚΒΑΝ 2-25, ΕΠΑΝ Υγεία-Βιοϊατρική ΣΠ-ΥΒ88 2003 ΓΓΕΤ, ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ 2009 (09ΣΥΝ-827) καθώς και στα πλαίσια του Προγράμματος της Περιφέρειας Ηπείρου, ΕΣΠΑ 2007-2013. Μέχρι την εξεύρεση ενιαίου χώρου στην Παν/μιούπολη, τα παραπάνω όργανα έχουν τοποθετηθεί στους εργαστηριακούς χώρους που στεγάζονται στο Τμήμα Χημείας, Κτίριο Α', Αίθουσες Χ3-111, Χ3-126 και στο Τμήμα Βιολογικών Εφαρμογών και Τεχνολογιών, Εργαστήριο Βιοτεχνολογίας, Κτήριο Ε2, 1ος όροφος.



Σύστημα βιοαντιδραστήρων (τύπος RALF-Bioengineering) του Ερευνητικού Κέντρου Αθηροθρόμβωσης. Το σύστημα χρησιμοποιείται για τη βιοτεχνολογική παραγωγή βιοδραστικών μεταβολικών προϊόντων.



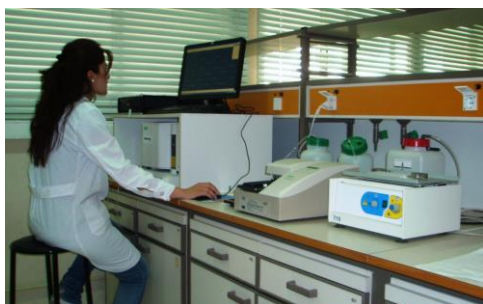
Κυτταρόμετρο ροής (τύπου FACS Calibur) του Ερευνητικού Κέντρου Αθηροθρόμβωσης. Το όργανο χρησιμοποιείται για τη μέτρηση και την ανάλυση πολλαπλών φυσικών χαρακτηριστικών των κυττάρων.



Συσσωρευόμετρο αιμοπεταλίων 4-διαύλων (τύπου 700-4DR, Chronolog) του Ερευνητικού Κέντρου Αθηροθρόμβωσης. Το όργανο χρησιμοποιείται για τη μελέτη της λειτουργίας των αιμοπεταλίων.



Σύστημα μελέτης της προσκόλλησης κυττάρων υπό συνθήκες ροής (shear stress) (Cellix) του Ερευνητικού Κέντρου Αθηροθρόμβωσης.



Σύστημα ανάλυσης πρωτεϊνών (Bio-Plex 200, Biorad) του Ερευνητικού Κέντρου Αθηροθρόμβωσης. Το σύστημα αυτό χρησιμοποιεί την τεχνολογία μαγνητικών σφαιριδίων (xMAP) για την ταυτόχρονη ανίχνευση πρωτεϊνών.

## Επιστημονική Επιτροπή του Κέντρου

Η Επιστημονική Επιτροπή του ΕΚΑ αποτελείται από μέλη ΔΕΠ του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και είναι υπεύθυνη για την εύρυθμη λειτουργία του Κέντρου, την παροχή υψηλού επιπέδου υπηρεσιών καθώς και για τη συνεχή οργανολογική και επιστημονική του αναβάθμισή του.

Η Επιτροπή αυτή αποτελείται από τα παρακάτω μέλη ΔΕΠ:

1. **Αλέξανδρος Τσελέπης**, Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας, Τμήμα Χημείας. Πρόεδρος της Επιτροπής και Επιστημονικώς Υπεύθυνος του Κέντρου
2. **Ιωάννης Γουδέβενος**, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής
3. **Μαύσης Ελισάφ**, Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής
4. **Δημόκριτος Τσουκάτος**, Καθηγητής Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας
5. **Χαράλαμπος Σταμάτης**, Καθηγητής Ενζυμικής Βιοτεχνολογίας, Τμήμα Βιολογικών Εφαρμογών και Τεχνολογιών
6. **Πέτρος Καταπόδης**, Επίκουρος Καθηγητής Βιοχημικής Μηχανικής, Τμήμα Βιολογικών Εφαρμογών και Τεχνολογιών.

## Αντιπροσωπευτικές Δημοσιεύσεις την τελευταία 5/ετία

1. Kei A, Liberopoulos E, Tellis K, Rizzo M, Elisaf M, Tselepis A. Effect of hypolipidemic treatment on emerging risk factors in mixed dyslipidemia: a randomized pilot trial. *Eur J Clin Invest.* 2013; 43: 698-707.
2. Filippatos TD, Rizos EC, Tsimihodimos V, Gazi IF, Tselepis AD, Elisaf MS. Small high-density lipoprotein (HDL) subclasses are increased with decreased activity of HDL-associated phospholipase A<sub>2</sub> in subjects with prediabetes. *Lipids.* 2013; 48: 547-55.





3. Rizos CV, Liberopoulos EN, Tellis CC, Tselepis AD, Elisaf MS. The effect of combining rosuvastatin with sartans of different peroxisome proliferator receptor- $\gamma$  activating capacity on plasma 8-isoprostane prostaglandin F2a levels. *Arch Med Sci.* 2013; 9: 172-6.
4. Pappas-Gogos G, Tellis C, Lasithiotakis K, Tselepis AD, Tsimogiannis K, Tsimoyiannis E, Chalkiadakis G, Chrysos E. Oxidative stress markers in laparoscopic versus open colectomy for cancer: a double-blind randomized study. *Surg Endosc.* 2013; 27: 2357-65.
5. Tellis CC, Moutzouri E, Elisaf M, Wolfert RL, Tselepis AD. The elevation of apoB in hypercholesterolemic patients is primarily attributed to the relative increase of apoB/Lp-PLA2. *J Lipid Res.* 2013; 54: 3394-402.
6. Moutzouri E, Liberopoulos EN, Tellis CC, Milionis HJ, Tselepis AD, Elisaf MS. Comparison of the effect of simvastatin versus simvastatin/ezetimibe versus rosuvastatin on markers of inflammation and oxidative stress in subjects with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2013; 231: 8-14.
7. Liberopoulos EN, Apostolou F, Gazi IF, Kostara C, Bairaktari ET, Tselepis AD, Elisaf M. Visceral leishmaniasis is associated with marked changes in serum lipid profile. *Eur J Clin Invest.* 2014; 44: 719-27.
8. Kei A, Tellis C, Liberopoulos E, Tselepis A, Elisaf M. Effect of switch to the highest dose of rosuvastatin versus add-on-statin fenofibrate versus add-on-statin nicotinic acid/laropiprant on oxidative stress markers in patients with mixed dyslipidemia. *Cardiovasc Ther.* 2014; 32: 139-46.
9. Stamatelopoulos K, Sibbing D, Rallidis LS, Georgiopoulos G, Stakos D, Braun S, Gatsiou A, Sopova K, Kotakos C, Varounis C, Tellis CC, Kastiritis E, Alevizaki M, Tselepis AD, Alexopoulos P, Laske C, Keller T, Kastirati A, Dimmeler S, Zeiher AM, Stellos K. Amyloid-beta (1-40) and the risk of death from cardiovascular causes in patients with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 904-16.
10. Ntalas IV, Kalantzi KI, Tsoumani ME, Bourdakis A, Charmpas C, Christogiannis Z, Dimoulis N, Draganigos A, Efthimiadis I, Giannakoulas G, Giatrakos I, Giogiakas V, Goumas G, Hatziathanasiou G, Kazakos E, Kipouridis N, Konstantinou S, Milionis H, Nikolopoulos D, Peltekis L, Prokopakis N, Sinteles I, Stroumbis C, Terzoudi K, Thoma M, Tsilias K, Vakalis I, Vardakis K, Vasilakopoulos V, Vemmos K, Voukelatou M, Xaraktis I, Panagiotakos DB, Goudevenos JA, Tselepis AD. Salts of Clopidogrel: Investigation to Ensure Clinical Equivalence: A 12-Month Randomized Clinical Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016; 21: 516-525.
11. Chantzichristos VG, Agouridis AP, Moutzouri E, Stellos K, Elisaf MS, Tselepis AD. Plasma VEGF and IL-8 Levels in Patients with Mixed Dyslipidaemia. Effect of Rosuvastatin Monotherapy or its Combination at a Lower Dose with Omega-3 Fatty Acids: A Pilot Study. *Curr Vasc Pharmacol.* 2016; 14: 474-480.
12. Chantzichristos VG, Agouridis AP, Moutzouri E, Stellos K, Elisaf MS, Tselepis AD. Effect of rosuvastatin or its combination with omega-3 fatty acids on circulating CD34(+) progenitor cells and on endothelial colony formation in patients with mixed dyslipidaemia. *Atherosclerosis.* 2016; 251: 240-247.
13. Kontogianni VG, Tsoumani ME, Kellici TF, Mavromoustakos T, Gerothanassis IP, Tselepis AD, Tzakos AG. Deconvoluting the Dual Antiplatelet Activity of a Plant Extract. *J Agric Food Chem.* 2016; 64: 4511-21.
14. Stylos E, Chatziathanasiadou MV, Tsiailanis A, Kellici TF, Tsoumani M, Kostagianni AD, Deligianni M, Tselepis AD, Tzakos AG. Tailoring naringenin conjugates with amplified and triple antiplatelet activity profile: Rational design, synthesis, human plasma stability and in vitro evaluation. *Biochim Biophys Acta.* 2017; 1861: 2609-2618.
15. Zvintzou E, Lhomme M, Chasapi S, Filou S, Theodoropoulos V, Xapapadaki E, Kontush A, Spyroulias G, Tellis CC, Tselepis AD, Constantinou C, Kypreos KE. Pleiotropic effects of apolipoprotein C3 on HDL functionality and adipose tissue metabolic activity. *J Lipid Res.* 2017; 58: 1869-1883.
16. Moschonas IC, Kellici TF, Mavromoustakos T, Stathopoulos P, Tsikaris V, Magafa V, Tzakos AG, Tselepis AD. Molecular requirements involving the human platelet protease-activated receptor-4 mechanism of activation by peptide analogues of its tethered-ligand. *Platelets.* 2017; 28: 812-821.
17. Tatsidou PT, Chantzichristos VG, Tsoumani ME, Sidiropoulou S, Ntalas IV, Goudevenos JA, Stellos K, Tselepis AD. Circulating progenitor cells and their interaction with platelets in patients with an acute coronary syndrome. *Platelets.* 2017. [Epub ahead of print].
18. Chantzichristos VG, Gkrozou F, Stellos K, Paschopoulos ME, Tselepis AD. Comparative Anti-Platelet Profiling Reveals a Potent Anti-Aggregatory Effect of CD34+ Progenitor Cell-Derived Late-Outgrowth Endothelial Cells in vitro. *J Vasc Res.* 2017 [Epub ahead of print].