



ΙΤΕ/ΙΕΧΜΗ

ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ

ΟΜΙΛΗΤΗΣ: Γεώργιος Χρούσος, Καθηγητής

Διευθυντής, Α' Παιδιατρική Κλινική Νοσοκομείο Παιδων «Αγία Σοφία»
Έδρα της UNESCO στην Εφηβική Ιατρική, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΘΕΜΑ: The Intracellular Glucocorticoid Signaling System: Clinical Implications

ΤΟΠΟΣ: Αίθουσα Σεμιναρίων ΙΤΕ/ΙΕΧΜΗ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ: Δευτέρα, 1 Δεκεμβρίου 2014

ΩΡΑ: 12:30

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

In humans, glucocorticoids regulate a broad spectrum of physiologic functions essential for life and play an important role in the maintenance of basal and stress-related homeostasis. Approximately 20% of the genes expressed in human leukocytes are regulated positively or negatively by glucocorticoids. These steroids are involved in almost every cellular, molecular and physiologic network of the organism and play a pivotal role in critical biologic processes, such as growth, reproduction, intermediary metabolism, immune and inflammatory reactions, as well as central nervous system and cardiovascular functions. Physiologic amounts of glucocorticoids are also essential for normal renal tubular function and thus for water and electrolyte homeostasis. Furthermore, glucocorticoids represent one of the most widely used therapeutic compounds often employed in the treatment of inflammatory, autoimmune and lymphoproliferative disorders. Both excess and deficiency of glucocorticoids are respectively associated with disease, i.e. Cushing syndrome or Addison disease. Hence, target tissue resistance or hypersensitivity to these hormones is also expected to be associated respectively with glucocorticoid deficiency or excess manifestations. At the cellular level, the action of glucocorticoids is mediated by an intracellular protein, the glucocorticoid receptor (GR). The human (h) GR belongs to the steroid/thyroid/retinoic acid nuclear receptor superfamily of proteins and functions as a ligand-dependent transcription factor that regulates the expression of glucocorticoid-responsive genes positively or negatively. The effector domains of the GR mediate transcriptional activation by recruiting coregulatory multi-subunit complexes that remodel chromatin, target initiation sites, and stabilize the RNA polymerase II machinery for repeated rounds of transcription of target genes. Alternatively, the GR may act via interactions with other transcription factors, positively or negatively modulating the actions of these factors on their own target genes. Our current molecular understanding of the actions of glucocorticoids has led us to hypothesize that each individual, tissue and target gene respond



ITE / IEXMH

differently to glucocorticoids and that one can dissociate the effects of synthetic glucocorticoids to favor several types of actions vs. others. Thus, some degree of tissue specificity of glucocorticoid actions is expected even in the presence of a single GR mutation or use of the same glucocorticoid compound.

Primary glucocorticoid resistance is a rare sporadic or familial syndrome characterized by generalized, partial, target-tissue insensitivity to glucocorticoids. Compensatory elevations in circulating adrenocorticotropic hormone (ACTH) concentrations lead to increased secretion of cortisol and adrenal steroids with mineralocorticoid and/or androgenic activity, but no clinical evidence of hypercortisolism. The clinical spectrum of the condition is broad, ranging from asymptomatic to severe cases of hyperandrogenism, fatigue (presumably a glucocorticoid deficiency manifestation) and/or mineralocorticoid excess. The condition has also been associated with female and male hypofertility, presumably as a result of hyperandrogenism and intratesticular and/or adrenal rests. One case was reported with a pituitary corticotropinoma. The molecular basis of glucocorticoid resistance has been mainly ascribed to mutations in the human glucocorticoid receptor (hGR) gene, which impair glucocorticoid signal transduction, thereby altering tissue sensitivity to glucocorticoids. The study of functional defects of natural hGR mutants enhances our understanding of the molecular mechanisms of hGR action and highlights the importance of integrated cellular and molecular signaling mechanisms for maintaining homeostasis and preserving normal physiology.

Glucocorticoid hypersensitivity is an even rarer, enigmatic condition characterized by generalized, partial, target-tissue hypersensitivity to glucocorticoids. Compensatory decreases in circulating ACTH concentrations may lead to decreased secretion of cortisol and adrenal steroids with mineralocorticoid and/or androgenic activity, but no clinical evidence of hypocortisolism. The clinical manifestations of this condition include those of glucocorticoid excess, ie, obesity and metabolic syndrome. In a single case, a woman with metabolic syndrome, a mutation of the GR causing hypersensitivity to glucocorticoids was found.

Although target tissue-specific glucocorticoid resistance or hypersensitivity is a hard condition to study in humans, there are now a host of human states in which such evidence has been produced. These include several allergic, autoimmune, inflammatory and lymphoproliferative states, such as asthma, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, ulcerative colitis, respiratory distress syndrome and lymphomas, in the case of resistance, and metabolic and immune states, such as AIDS associated metabolic syndrome and immunosuppression and visceral adiposity associated metabolic syndrome in the case of hypersensitivity. These states may be associated with the many molecules that interact with the glucocorticoid signaling system and decrease or increase the actions of glucocorticoids. We and others have demonstrated many such cross-talks, which include the CLOCK, G protein, small G protein, TNFalpha, CDK5, p38 and AMPK signaling systems, as well as two accessory proteins of the HIV-1 virus, Vpr and Tat, both of which function as co-activators of the glucocorticoid receptor. Furthermore, the lethal protein of the anthrax bacterium and the E1A protein of the adenoviruses, have both been associated with the induction of glucocorticoid resistance in infected cells. The case of CLOCK-GR interaction-related glucocorticoid hypersensitivity is particularly pertinent into explaining the negative effects of chronic stress, frequent traveling across time zones, working night shifts and taking long-acting glucocorticoids.



ΙΤΕ / ΙΕΧΜΗ

Βιογραφικό Σημείωμα

<http://scholar.google.com/citations?user=rMgCyBUAAA&hl=en&oi=ao>

Ο Γεώργιος Χρούσος είναι Καθηγητής και Διευθυντής της Πρώτης Παιδιατρικής Κλινικής στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών, ενώ από το 2010 κατέχει την Εδρα της UNESCO στην Εφηβική Ιατρική (UNESCO Chair on Adolescent Health Care) τού ίδιου Πανεπιστημίου. Πριν επιστρέψει στην Ελλάδα ήταν Διευθυντής του Τμήματος Παιδιατρικής και Αναπαραγωγικής Ενδοκρινολογίας του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού και της Ανθρώπινης Ανάπτυξης στην Βηθεσδά της Πολιτείας του Maryland και καθηγητής της Παιδιατρικής, Φυσιολογίας και Βιοφυσικής του Πανεπιστημίου Georgetown στην Ουάσινγκτον. Ο κ. Χρούσος έχει αναγνωρισθεί παγκοσμίως για την έρευνά του στο μοριακό σύστημα μετάδοσης του σήματος των γλυκοκορτικοειδών στο κύτταρο, στις νόσους του άξονα των επινεφριδίων και στους φυσιολογικούς και μοριακούς μηχανισμούς του στρες. Ο κ. Χρούσος έχει συνεισφέρει σημαντικά στη βιοϊατρική βιβλιογραφία και η προσφορά του έχει ανοίξει νέους ορίζοντες σε ένα φάσμα χρόνιων σύμπλοκων διαταραχών του ανθρώπου, όπως η κατάθλιψη, το μεταβολικό σύνδρομο και οι αυτοάνοσες παθήσεις.

Έχει συγγράψει πάνω από 750 πρωτότυπες επιστημονικές εργασίες και το έργο του έχει αναφερθεί διεθνώς σε πάνω από 70,000 επιστημονικές δημοσιεύσεις, μια αδιάψευστη μαρτυρία της σημασίας και επιρροής της έρευνάς του. Σύμφωνα με το Institute of Scientific Information, είναι ένας από τους πιο υψηλά αναφερόμενους επιστήμονες στον κόσμο (ISI highly cited) όχι μόνο στην Κλινική Ιατρική, αλλά και στην Βιολογία και Βιοχημεία, και ο υψηλότερα αναφερόμενος κλινικός παιδίατρος και ενδοκρινολόγος παγκοσμίως. Με δείκτη Hirsch 133, ο κ. Χρούσος είναι ο μοναδικός Έλληνας ιατρός-επιστήμων που συμπεριλαμβάνεται στον κατάλογο των ISI highly cited στην Κλινική Ιατρική, που εμπεριέχει τους 200 πλέον αναφερόμενους ιατρούς-επιστήμονες στον κόσμο.

Ο κ. Χρούσος είναι Master (Διδάσκαλος) του Αμερικανικού Κολλεγίου Ιατρών (American College of Physicians) και του Αμερικανικού Κολλεγίου Ενδοκρινολογίας (American College of Endocrinology) και Εταίρος (Fellow) του Βασιλικού Κολλεγίου Ιατρών της Μεγάλης Βρετανίας (Royal College of Physicians, London, UK). Μεταξύ άλλων, είναι Επίτιμος Διδάκτωρ των Πανεπιστημίων της Λιέγης, Βέλγιο, Ανκώνας, Ιταλία, και Πατρών, Ελλάδα, και Επίτιμος Καθηγητής του Πανεπιστημίου Warwick, Coventry, UK.

Ο κ. Χρούσος έχει λάβει πολυάριθμα διεθνή βραβεία για το έργο του, όπως το 1987 Richard E. Weitzman Memorial Award, US Endocrine Society, το 1992 Superior Service Award, U.S. Public Health Service, τό 1997 Clinical Investigator Award, US Endocrine Society, τό 1997 Hans Selye Award, Hans Selye Foundation, Montreal, Canada, τό First Prize, 1999 Pharmacia-Upjohn International Award for Excellence in Published Clinical Research, US Endocrine Society, τό 1999 Novera Herbert Spector Award, International Society for Neuroimmunomodulation, Lugano, Switzerland, τό 2000 Henning Andersen Prize, European Society for Pediatric Endocrinology, Brussels, Belgium, τό 2002 Sir Edward Sharpey-Schafer Medal, British Endocrine Societies, τό 2006 Lifetime Achievement Award, International Society for Psycho-Neuro-Endocrinology, Glasgow, UK, τό 2007 Henning Andersen Prize, European Society for Pediatric Endocrinology, Helsinki, Finland, καί τό 2008 Geoffrey Harris Prize in Neuroendocrinology, European Society of Endocrinology, Berlin, Germany.



ΙΤΕ / ΙΕΧΜΗ

Το 2011, ο κ. Χρούσος τιμήθηκε με το Αριστείο Μποδοσάκη. Το 2012, έλαβε το Albert Struvenberg Medal της European Society of Clinical Investigation (ESCI). Το 2013 έλαβε τον τίτλο του Επιτίμου Καθηγητού στο Πανεπιστήμιο Warwick, UK. Υπήρξε Πρόεδρος της ESCI. Το 2014 έλαβε το Βραβείο Fred Conrad Koch, US Endocrine Society και το πρώτο Βραβείο Γεώργιος Παπανικολάου του Πανεπιστημίου Αθηνών. Το 2011 κατείχε την Διακεκριμένη Έδρα Τζών Κλούγκε στην Τεχνολογία και Κοινωνία, Βιβλιοθήκη του Κογκρέσου, Ουάσινγκτων, ΗΠΑ (Kluge Distinguished Chair in Technology and Society, Library of Congress, USA).

Είναι εκλεγμένο μέλος του Ινστιτούτου Ιατρικής της Εθνικής Ακαδημίας Επιστημών των ΗΠΑ (Institute of Medicine, The National Academy of Sciences, Washington, DC, USA) και της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Επιστημών, Γραμμάτων και Τεχνών (Academia Europaea, London, UK).

Στα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας των ΗΠΑ, ο κ. Χρούσος διεύθυνε ένα από τα μεγαλύτερα προγράμματα εκπαίδευσης στην Ενδοκρινολογία στον κόσμο και υπεστήριξε την ακαδημαϊκή σταδιοδρομία πάνω από 60 σήμερα διαπρεπών και βραβευμένων Ελλήνων και ξένων ιατρών-επιστημόνων. Μετά από 25 χρόνια διακεκριμένης σταδιοδρομίας στις ΗΠΑ, όπου προσέφερε σημαντικά στην Επιστήμη και όπου εκπαίδευσε μια γενιά ηγετών, επέστρεψε στην πατρίδα του όπου ανέλαβε ηγετικό ρόλο στο Πανεπιστήμιο Αθηνών και στην Ελληνική και Ευρωπαϊκή Ιατρική Επιστήμη.

Η ομιλία του κ. Χρούσου υπάγεται στις δράσεις σεμιναρίων της πράξης «ΒΙΟΣΥΣ», η οποία υλοποιείται στο πλαίσιο της Δράσης «Αναπτυξιακές προτάσεις Ερευνητικών Φορέων-Κρηπίς», που χρηματοδοτείται από το Επιχειρησιακό Πρόγραμμα «Ανταγωνιστικότητα και Επιχειρηματικότητα» (ΕΠΑΝ-II), Άξονα Προτεραιότητας (Α.Π.) 1 «Δημιουργία και Αξιοποίηση της Καινοτομίας Υποστηριζόμενη από Έρευνα και Τεχνολογική Ανάπτυξη» και από τα Περιφερειακά Επιχειρησιακά Προγράμματα (ΠΕΠ) στις 3 Περιφέρειες μεταβατικής στήριξης του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) 2007 – 2013. Η Δημόσια Δαπάνη συγχρηματοδοτείται από το Ευρωπαϊκό Ταμείο Περιφερειακής Ανάπτυξης (ΕΤΠΑ) της Ευρωπαϊκής Ένωσης και από Εθνικούς Πόρους.



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Ταμείο
Περιφερειακής Ανάπτυξης



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Υπουργείο Παιδείας & Θρησκευμάτων
Γενική Γραμματεία Έρευνας & Τεχνολογίας



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ & ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ



ΕΣΠΑ
2007-2013
Πρόγραμμα για την ανάπτυξη

η περιφέρεια στο **επίκεντρο** της ανάπτυξης

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης - Ευρωπαϊκό Ταμείο Περιφερειακής Ανάπτυξης (ΕΤΠΑ), στο πλαίσιο του Ε.Π. Ανταγωνιστικότητα και Επιχειρηματικότητα (ΕΠΑΝ II) και των Π.Ε.Π. Αττικής, Π.Ε.Π. Μακεδονίας - Θράκης