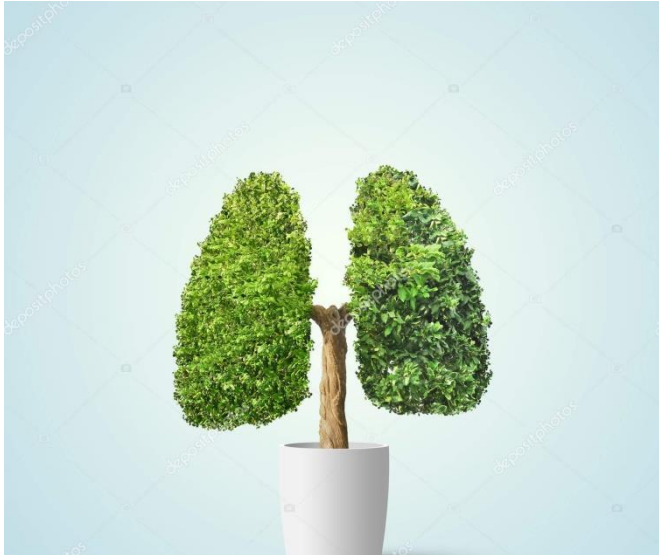
6ο Σεμινάριο συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης
Ημέρες άσθματος 2018

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΙΡΤΟΥΙΝΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΣΘΜΑ

Τσιλογιάννη Ζωή
Ειδικευόμενη Πνευμονολογίας
ΠΓΝ «Αττικόν»

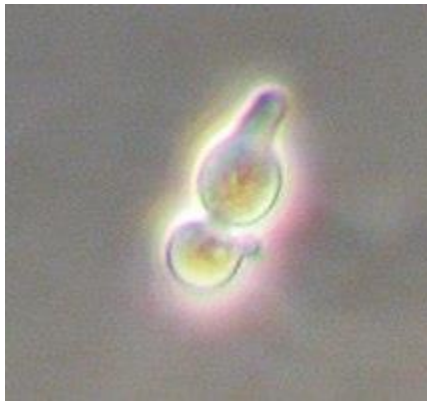


Sirtuin gene discovery

- Το πρώτο γονίδιο απομονώθηκε από τον *Saccharomyces cerevisiae*
  - Αρχικά γνωστό ως *MAR1* (for mating-type regulator 1)
  - Τυχαίες μεταλλάξεις που προκαλούσαν στειρότητα
  - Αποσιώπηση mating-type loci *HMR* and *HML*

- Επιπρόσθετες μεταλλάξεις με φαινότυπο στείρωσης

Ομάδα τεσσάρων γονιδίων : *SIR* (silent information regulator)*1–4*



Klar et al. *MAR1-A* regulator of the *HMa* and *HMα* locus in *Saccharomyces cerevisiae*. Genetics 1979
Rine et al.Four genes responsible for a position effect on expression from *HML* and *HMR* in *Saccharomyces cerevisiae*. Genetics. 1987

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΜΑΚΡΟΖΩΙΑ

- Ρύθμιση του χρόνου ζωής του μύκητα →

silence information regulator 4 (Sir4)

- Μετάλλαξη του: μακροζωία μύκητα/ βραχέα τελομερή

<u>Sir2</u>, a member of the Sir4 complex

Ρυθμίζει το ρυθμό γήρανσης του μύκητα →

Υπερέκφραση του Sir2 επεκτείνει την ζωή του μύκητα

Kaeberlein M, McVey M, Guarente L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in Saccharomyces cerevisiae by two different mechanisms. Genes Dev. 1999

Sir2 και μακροζωΐα

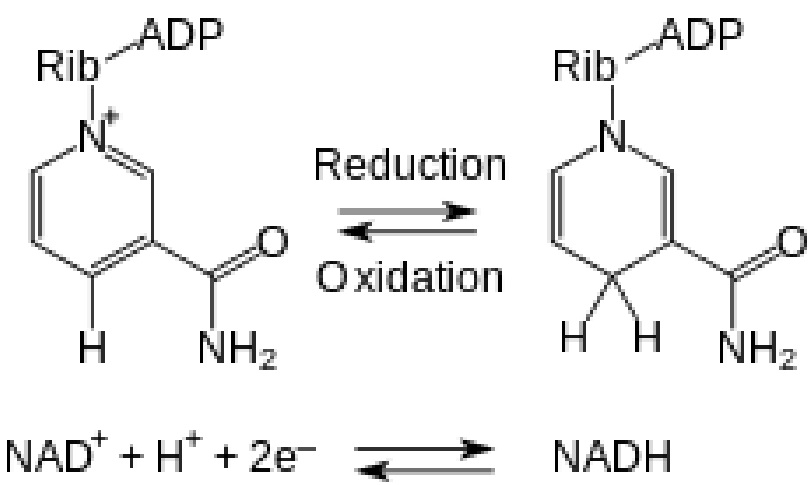
- Διατροφικός περιορισμός/μείωση θερμίδων κατά 30%: επέκταση χρόνου ζωής πολλών οργανισμών (από το ζυμομύκητα εώς τα τρωκτικά)
- Αποκλεισμός του Sir2 απέκλειε τις ευεργετικές επιδράσεις του διαιτητικού περιορισμού στην επέκταση του χρόνου ζωής.
- Αποτελεί κομμάτι του μηχανισμού που αποσιωπά γονίδια κοντά στα τελομερή

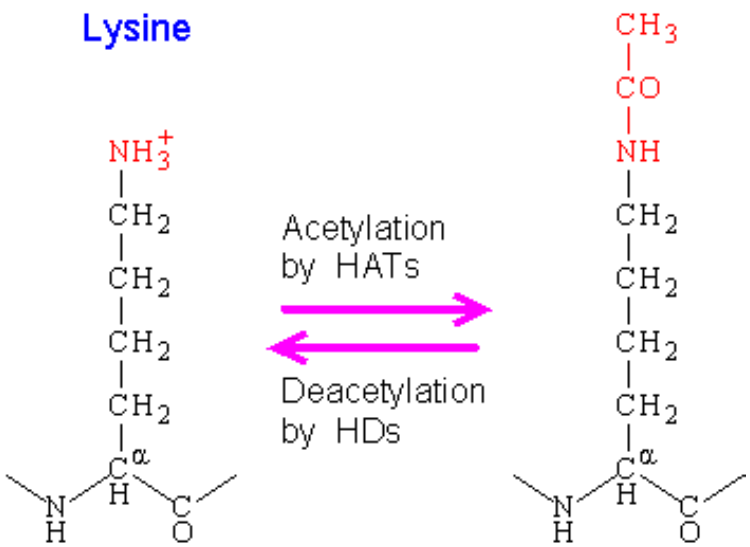
Lin SJ, Kaeberlein M, Andalis AA, et al.
Calorie restriction extends Saccharomyces cerevisiae lifespan by increasing respiration. Nature. 2002
Braunstein M, Rose AB, Holmes SG, Allis CD, Broach JR. Transcriptional silencing in yeast is associated with reduced nucleosome acetylation. Genes Dev. 1993

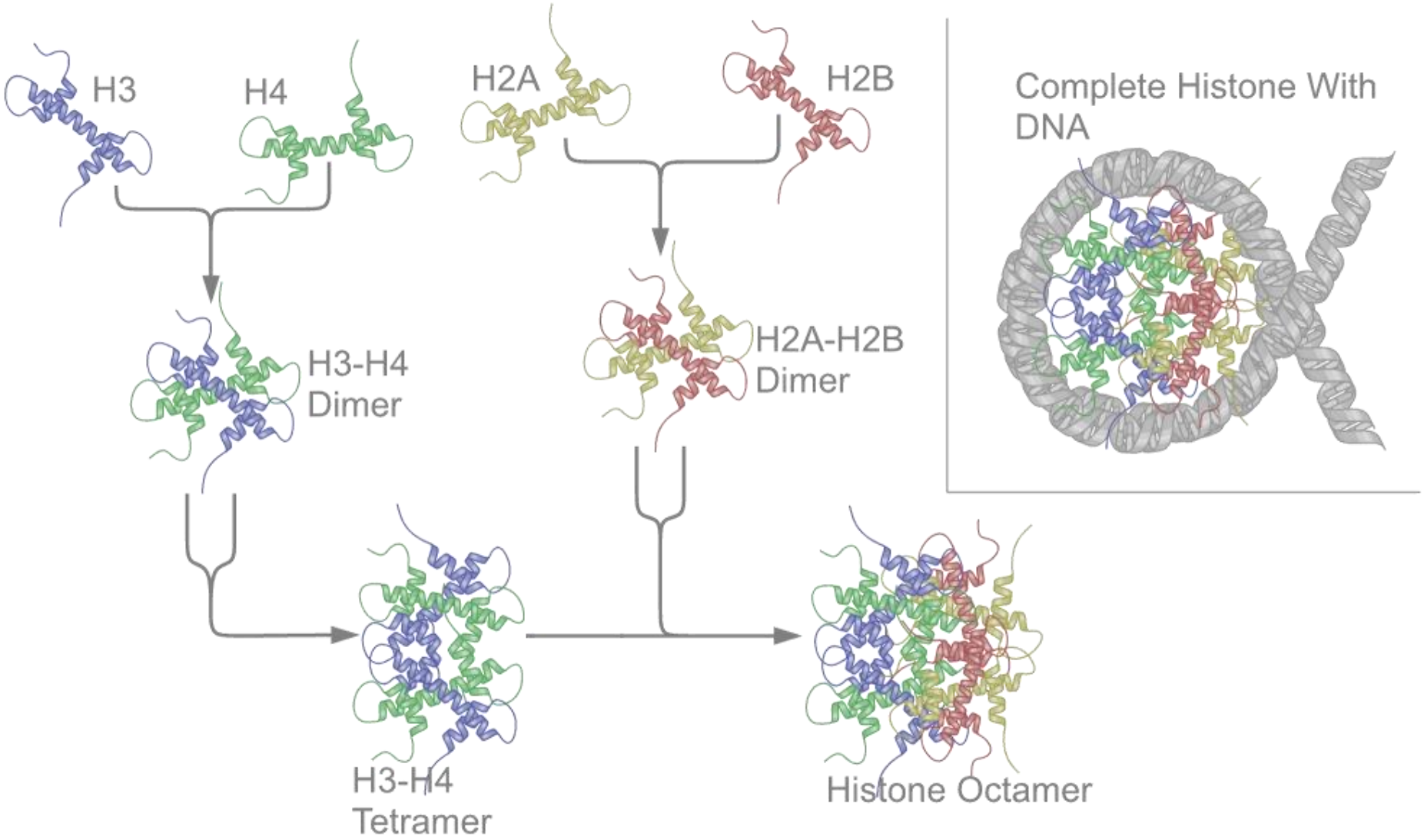
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΠΟΑΚΕΤΥΛΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΙΣΤΟΝΩΝ

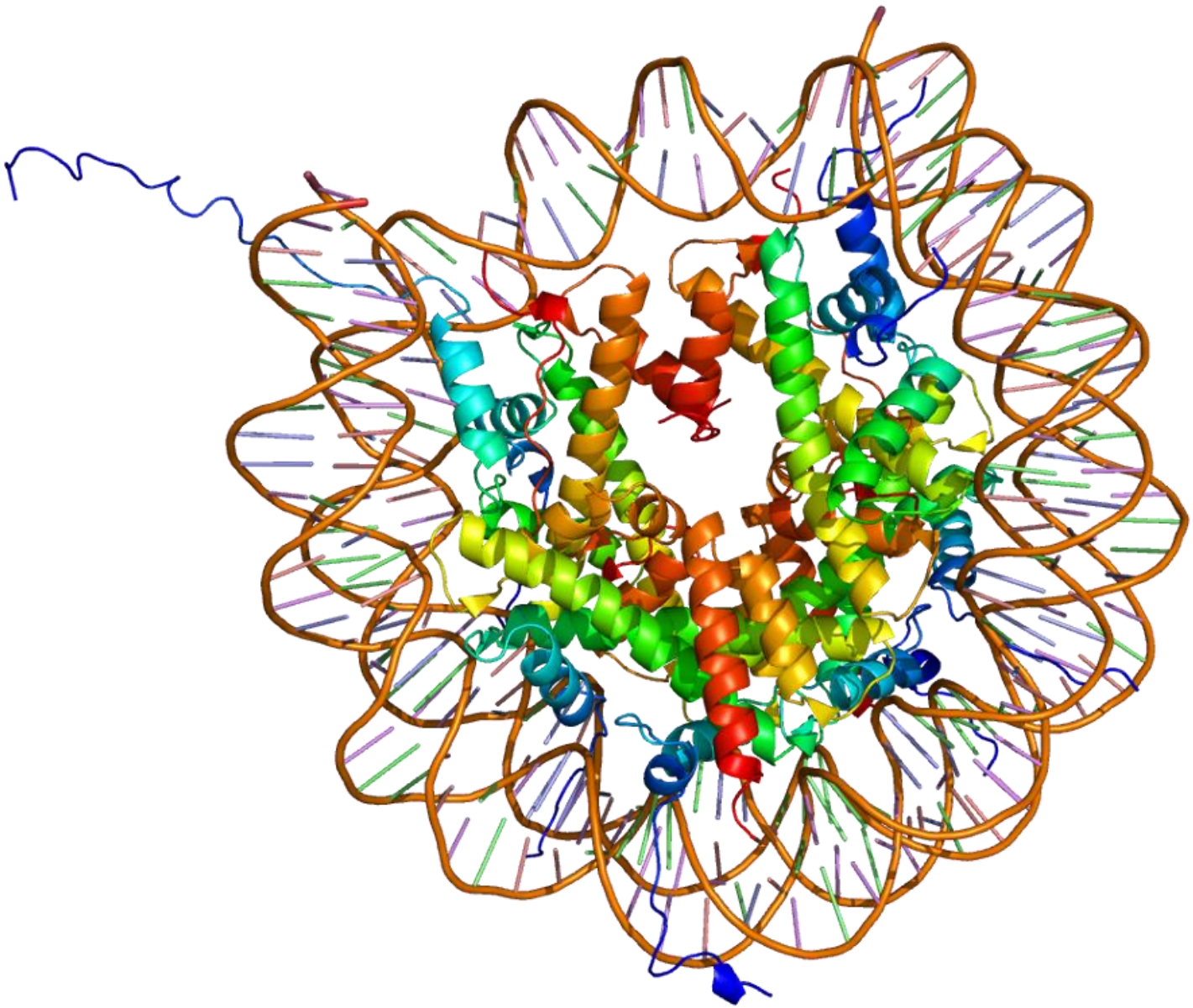
- Περιοχές αποσιώπησης στα τελομερή και mating-type loci → αποακετυλίωση της λυσίνης στο αμινοτελικό άκρο των ιστονών

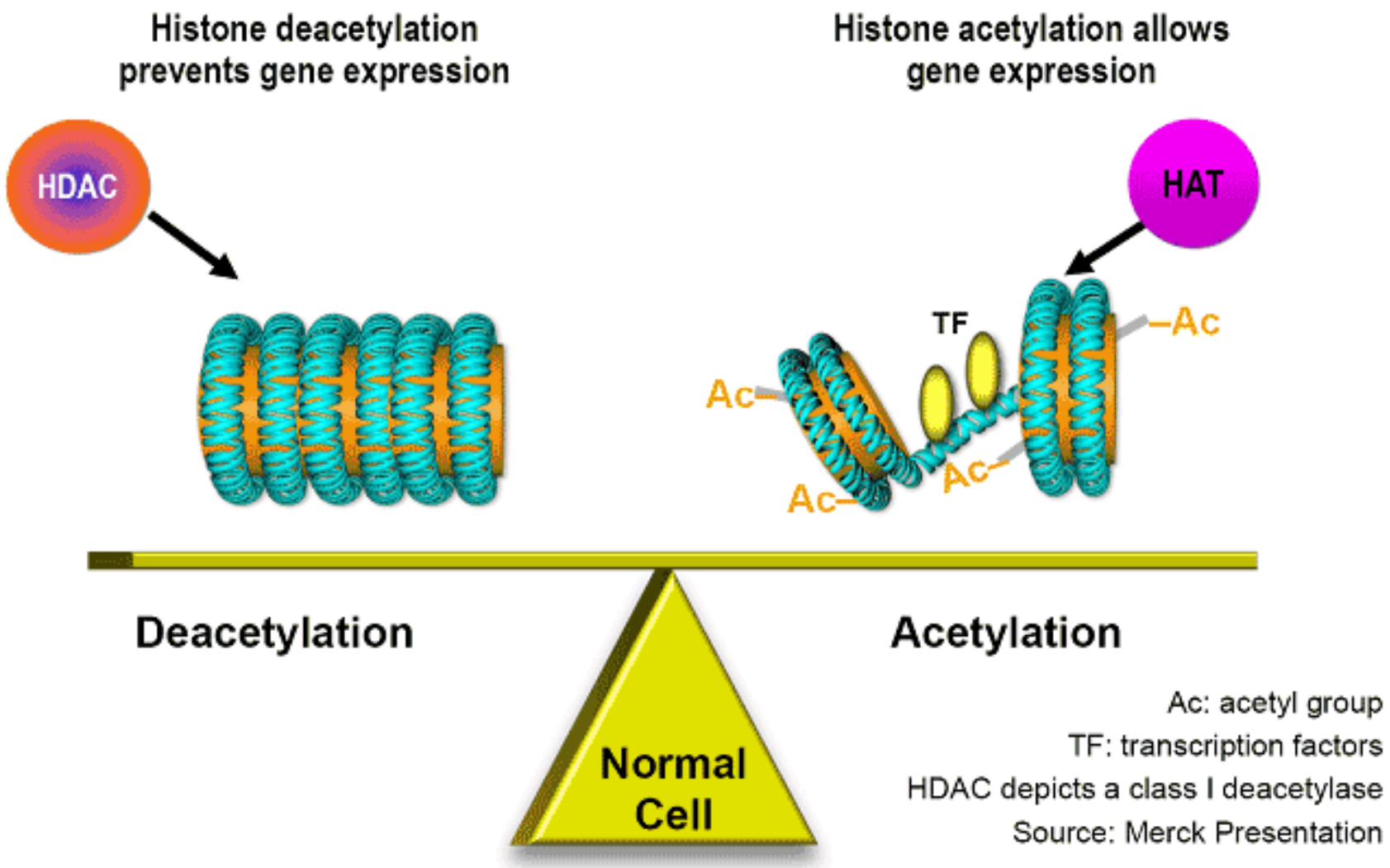
- Υπερέκφραση SIR2 προκαλεί σημαντική αποακετυλίωση των ιστονών
- Ενζυματική δραστηριότητα Sir2: a NAD+ dependent histone deacetylase






H3
H4
H2A
H2B
Complete Histone With DNA
H3-H4 Dimer
H2A-H2B Dimer
H3-H4 Tetramer
Histone Octamer

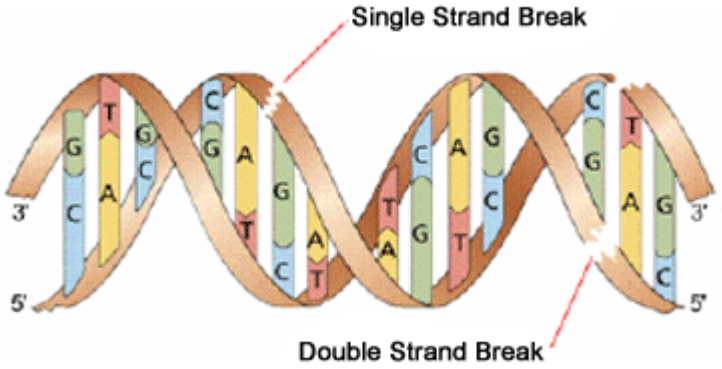




Lasseigne .Histone Deacetylase and Cancer: *Cancer's Best Friend is Your Worst Enemy. 2015*

SIR2

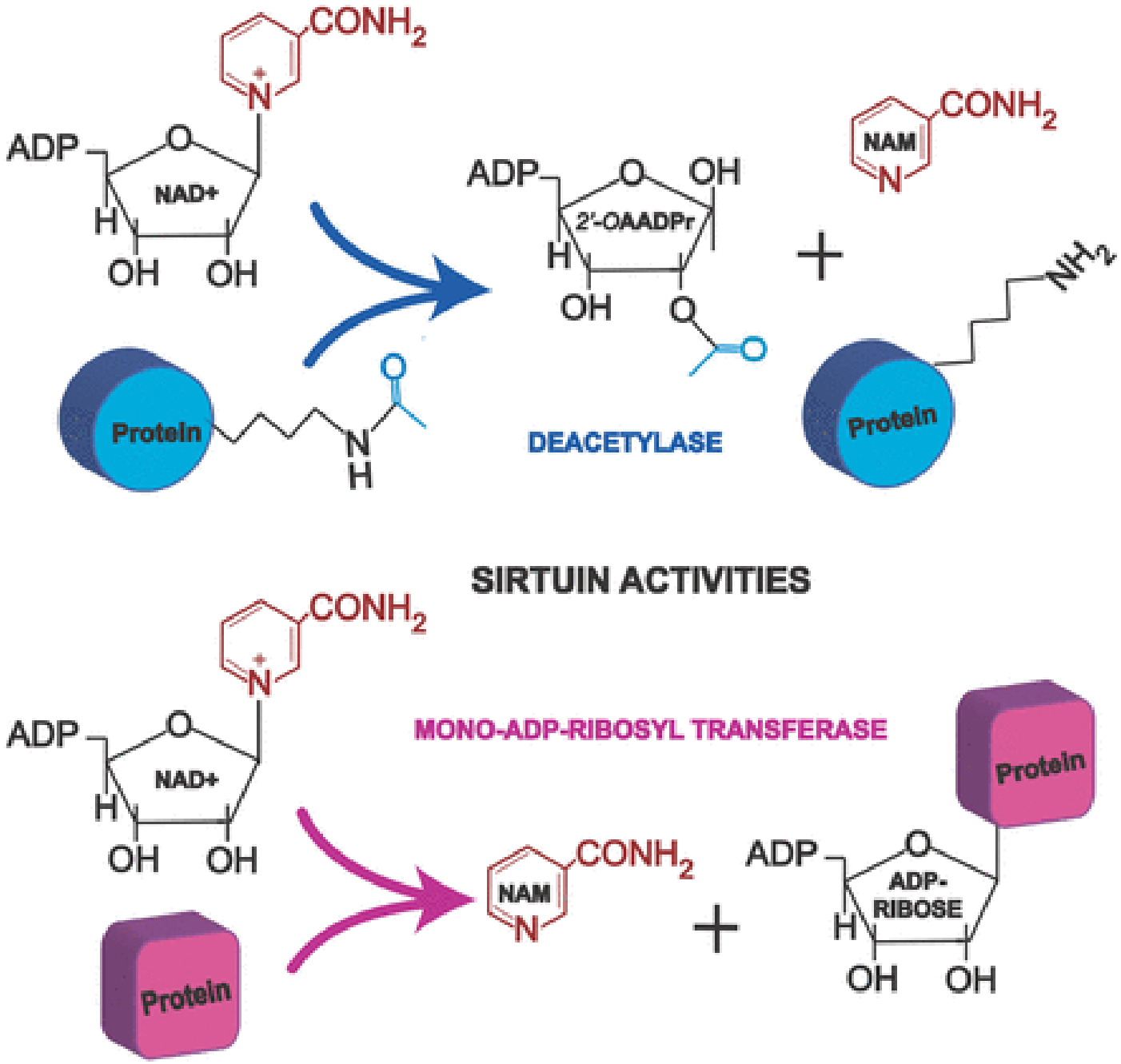
- ✓ Εντοπίζεται στον πυρήνα
- ✓ Επιδιορθώνει τη σπασμένη διπλή έλικα του DNA
- ✓ Αποσιωπά γονίδια/μεταβάλλει τη δομή της χρωματίνης στο ριβοσωμικό DNA (Rdna)



Σιρτουίνες στον άνθρωπο

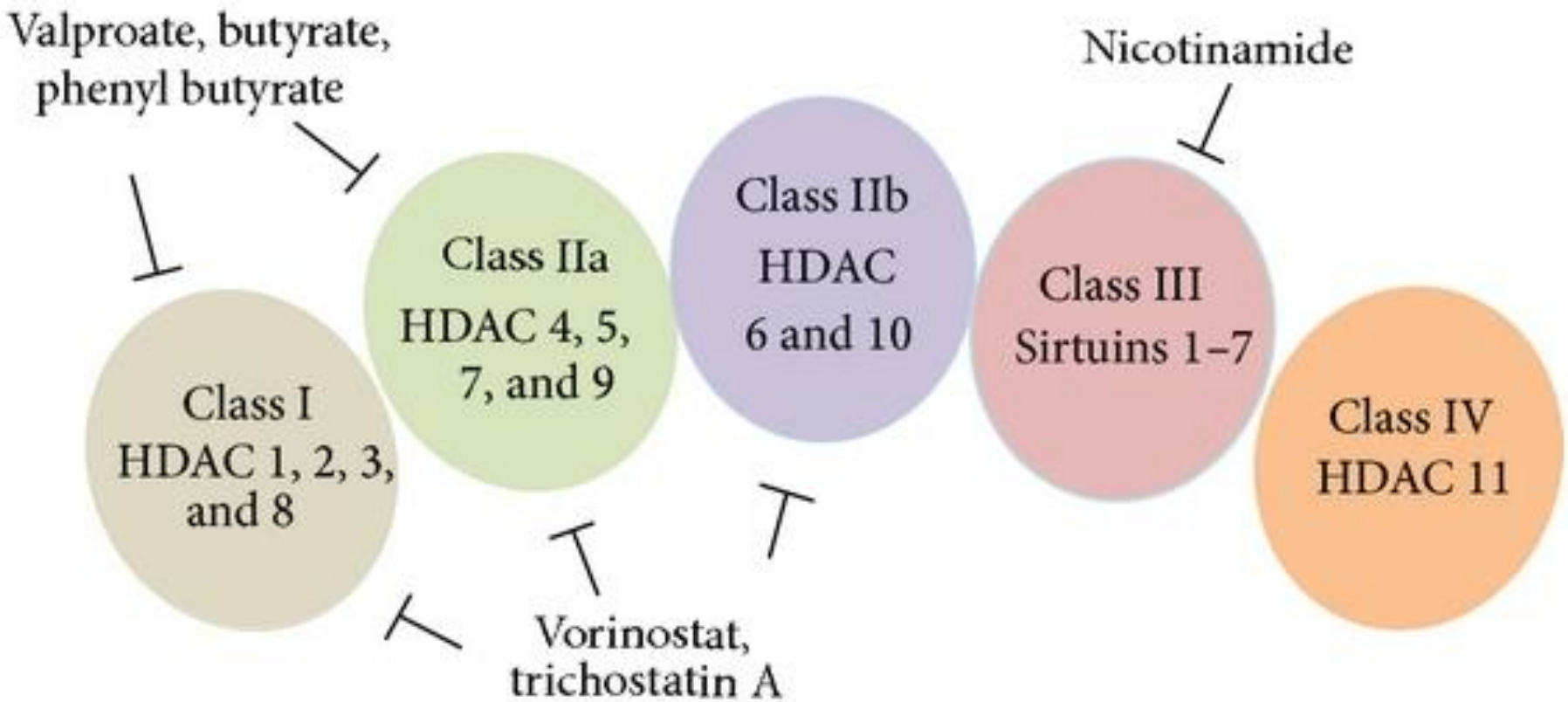
- *HST* (homologues of SIR2)*1–4: S. cerevisiae* genes, ομόλογα του SIR2
- Όχι σημαντικά για το ζυμομύκητα. Αντίστοιχη λειτουργία με αποσιώπηση της περιοχής ζευγαρώματος/τελομερή στο ζυμομύκητα
- Αργότερα και σε βακτήρια/φυτά/θηλαστικά

***SIR2:* μέλος μιας μεγάλης και αρχαίας οικογένειας γονιδίων που αναφέρεται ως 'SIRTUINS'**

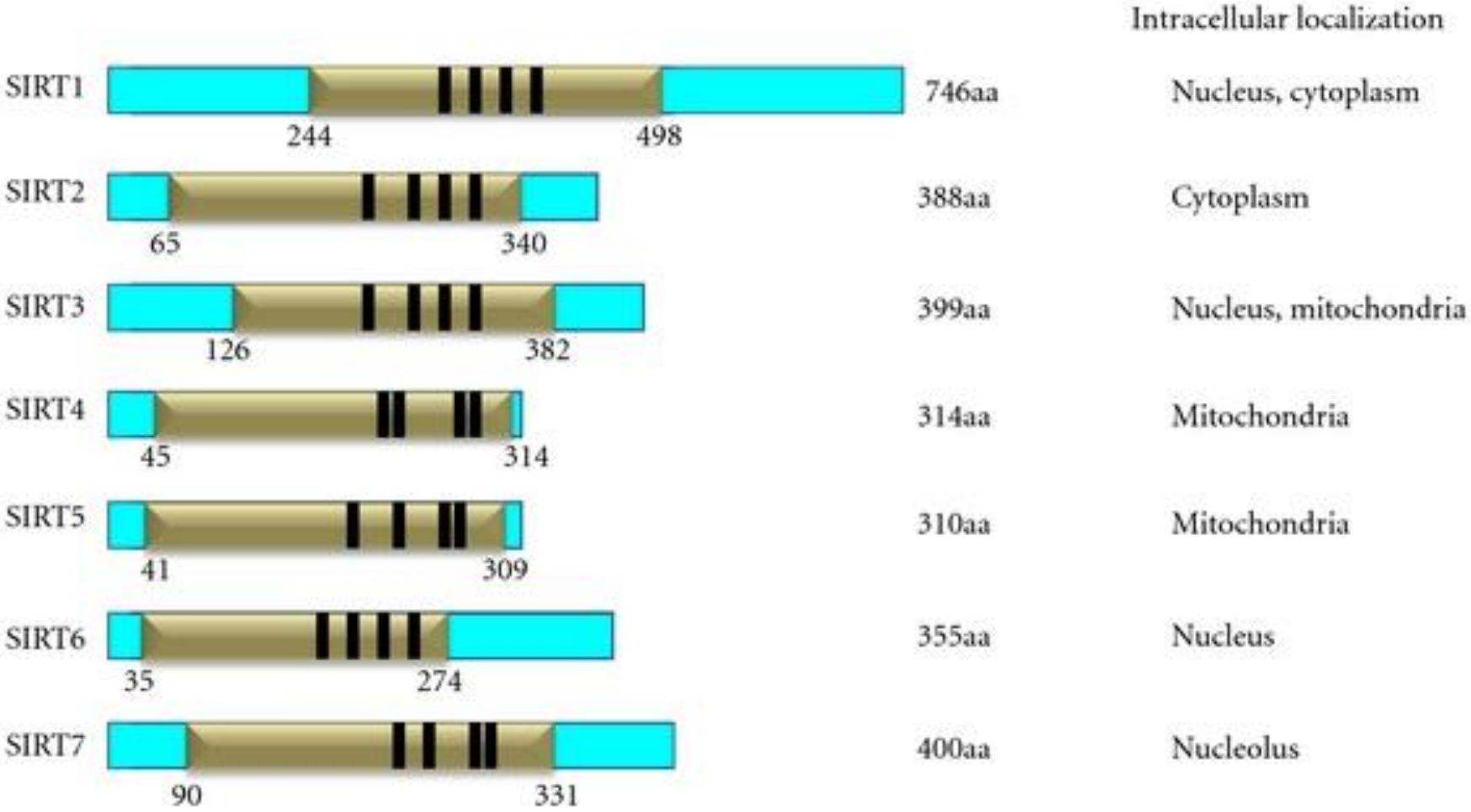


Michan S.Sirtuins in mammals: insights into their biological function.Biochem J. 2007

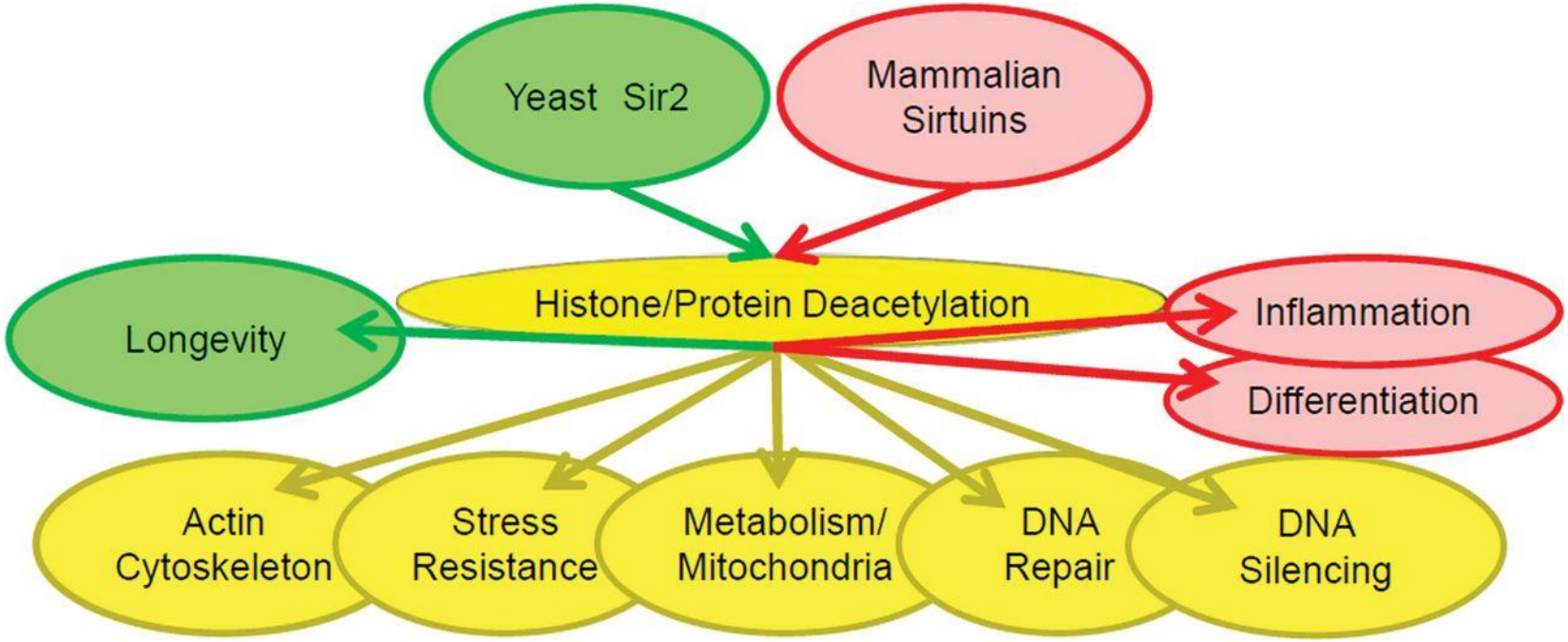
HDAC CLASSES



Sharma S. Targeting Histone Deacetylases: A Novel Approach in Parkinson's Disease. Parkinson's disease. 2015



Sirtuins: Molecular Traffic Lights in the Crossroad of Oxidative Stress, Chromatin Remodeling, and Transcription. Bio med research. 2011

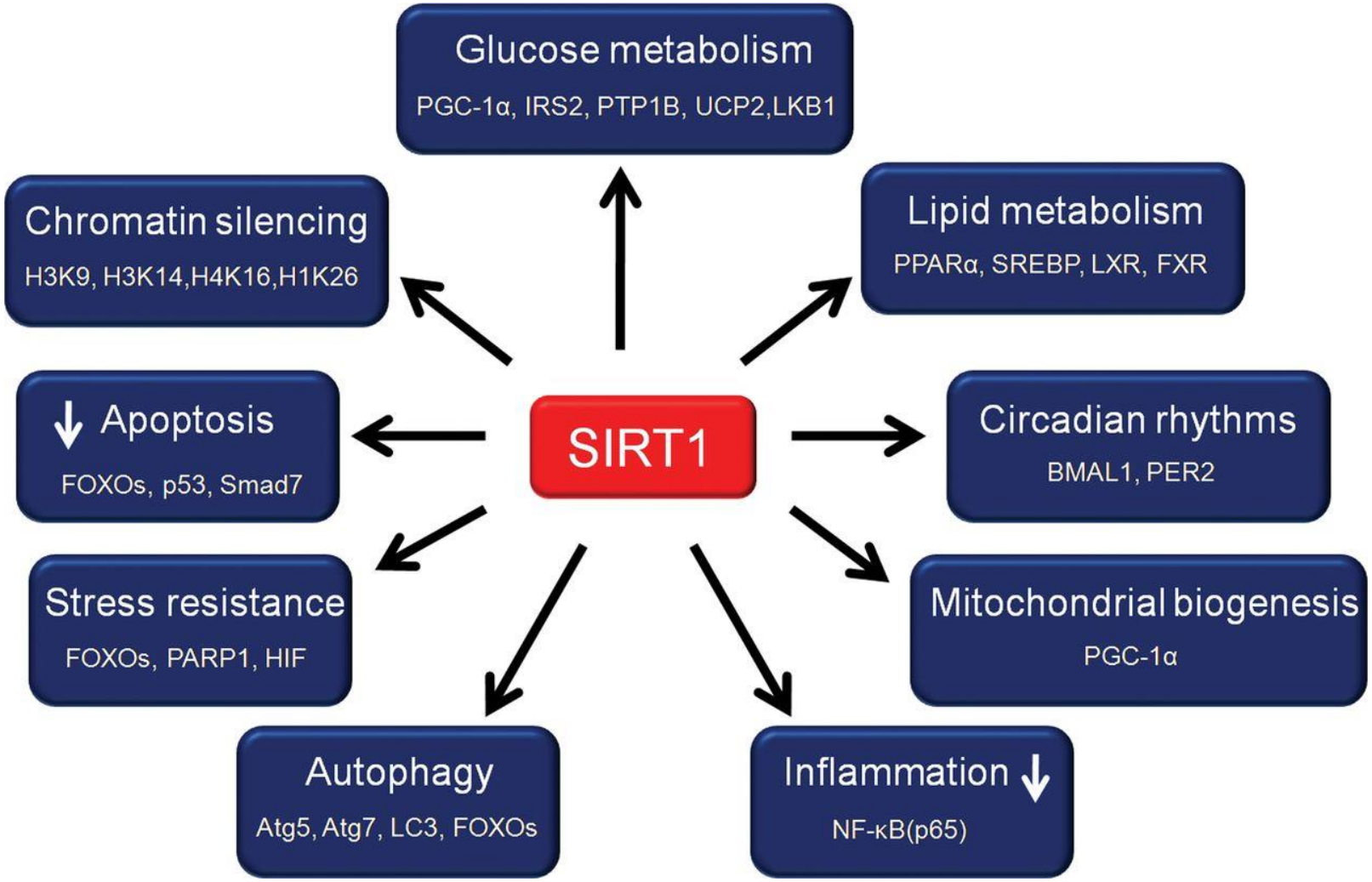


Yoshiyuki Horio et al. Cellular and molecular effects of sirtuins in health and disease. Clinical Science 2011

SIRTUIN 1

SIRT1

- Η πρώτη σιρτουίνη που εξετάστηκε στη ρύθμιση της μακροζωΐας στα θηλαστικά
- Η πιο γνωστή σιρτουίνη στα θηλαστικά
- Το πιο αντιπροσωπευτικό ομόλογο του Sir2



Munehiro Kitada et al.Sirtuins and renal diseases: relationship with aging and diabetic nephropathy. Clinical science. 2013

SIRT1 INHIBITORS

OVA-induced mouse model of asthma

increased levels of SIRT1, hypoxia-inducible factor 1α (HIF-1α), and vascular endothelial growth factor protein

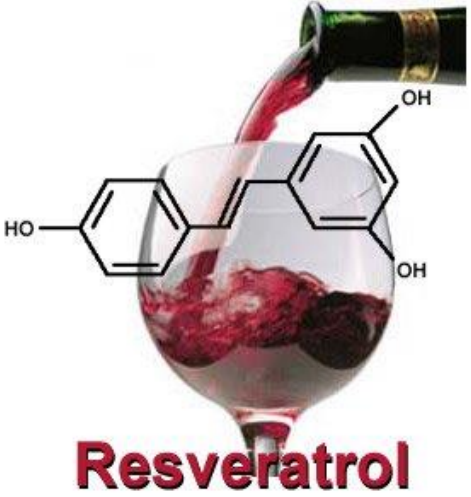
Χορήγηση SIRT1 inhibitor, sirtinol μείωσαν:

- Τον αυξημένο αριθμό φλεγμονωδών κυττάρων στους αεραγωγούς
- Τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα
- Τα αυξημένα επίπεδα IL4, IL5 και IL13
- Την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα στους πνεύμονες
- Την αύξηση του HIF-1α στα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών

Inhibition of SIRT1 might attenuate antigen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness through the modulation of vascular endothelial growth factor expression mediated by HIF-1α in mice.

Kim et al. Involvement of sirtuin 1 in airway inflammation and hyperresponsiveness of allergic airway disease. JACI 2010

ACTIVATOR OF SIRTUIN 1



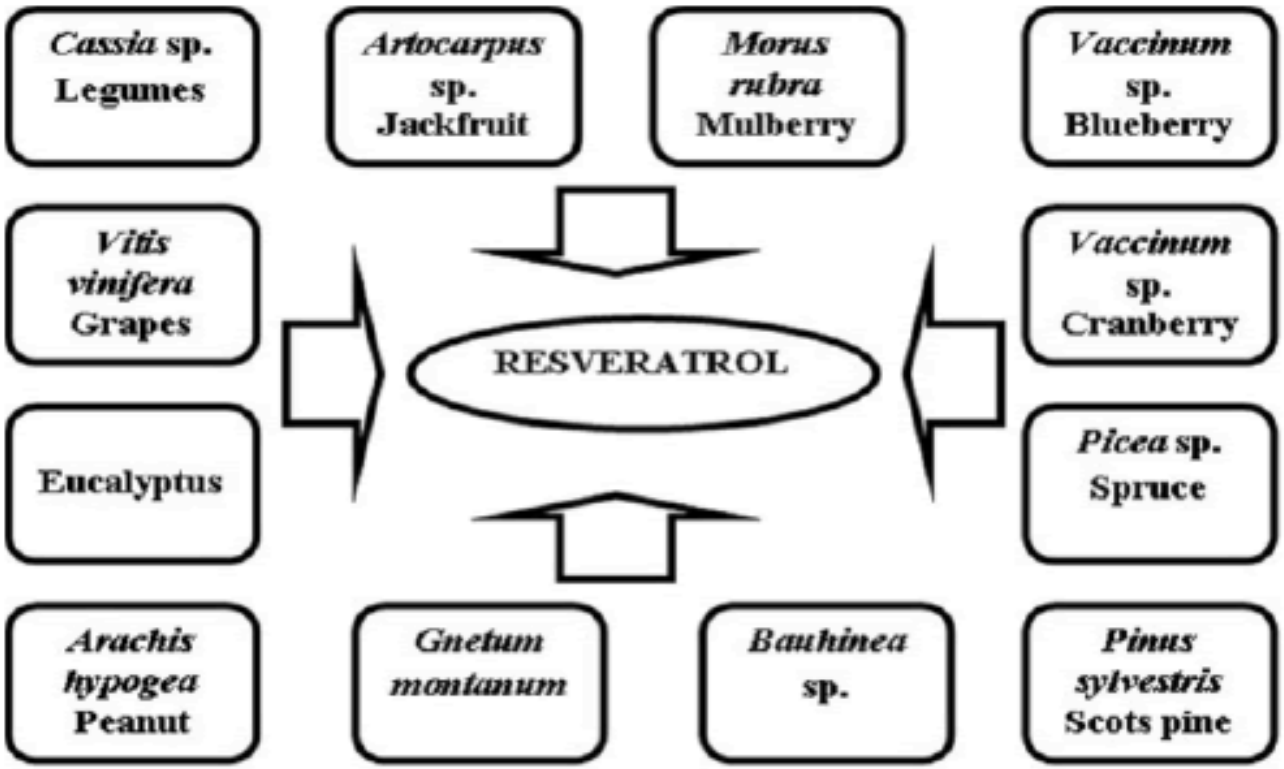


Figure 2: Sources of resveratrol.

SIRT1 ACTIVATORS

OVA-induced mouse model of asthma

The Sirt1 activator SRT1720 and **resveratrol κατέστειλαν:**

- τη διήθηση με φλεγμονώδη κύτταρα
- την παραγωγή κυτταροκινών
- Παραγωγή TNF-α και IL-6 .

Sirt1 activators might have beneficial effects in asthmatics by suppressing inflammation.

- **Reseveratrol**:
- Διευκόλυνε την αύξηση του PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten) μέσω SIRT1 activation

→ anti-asthmatic effects

ICHICAWA. Sirtuin 1 activator SRT1720 suppresses inflammation in an ovalbumin-induced mouse model of asthma Respirology 2013

Zhenghua Ni et al. Resveratrol upregulates PTEN and inhibits MUC5AC expression in OVA-induced asthma model. ERJ 2016

Peripheral Sirt1

Sirtuin 1 in Serum of patients with asthma
Αυξημένα επίπεδα στον ορό
Μειωμένα επίπεδα στους αεραγωγούς
Θετική συσχέτιση με IgE
Αρνητική συσχέτικη με πνευμονική λειτουργία

Σιρτουίνη 1 στον ορό: νέο βιολογικό χαρακτηριστικό στο άσθμα
Πιθανή χρήση στη διάγνωση του άσθματος
Πιθανή νέα στρατηγική στη θεραπεία

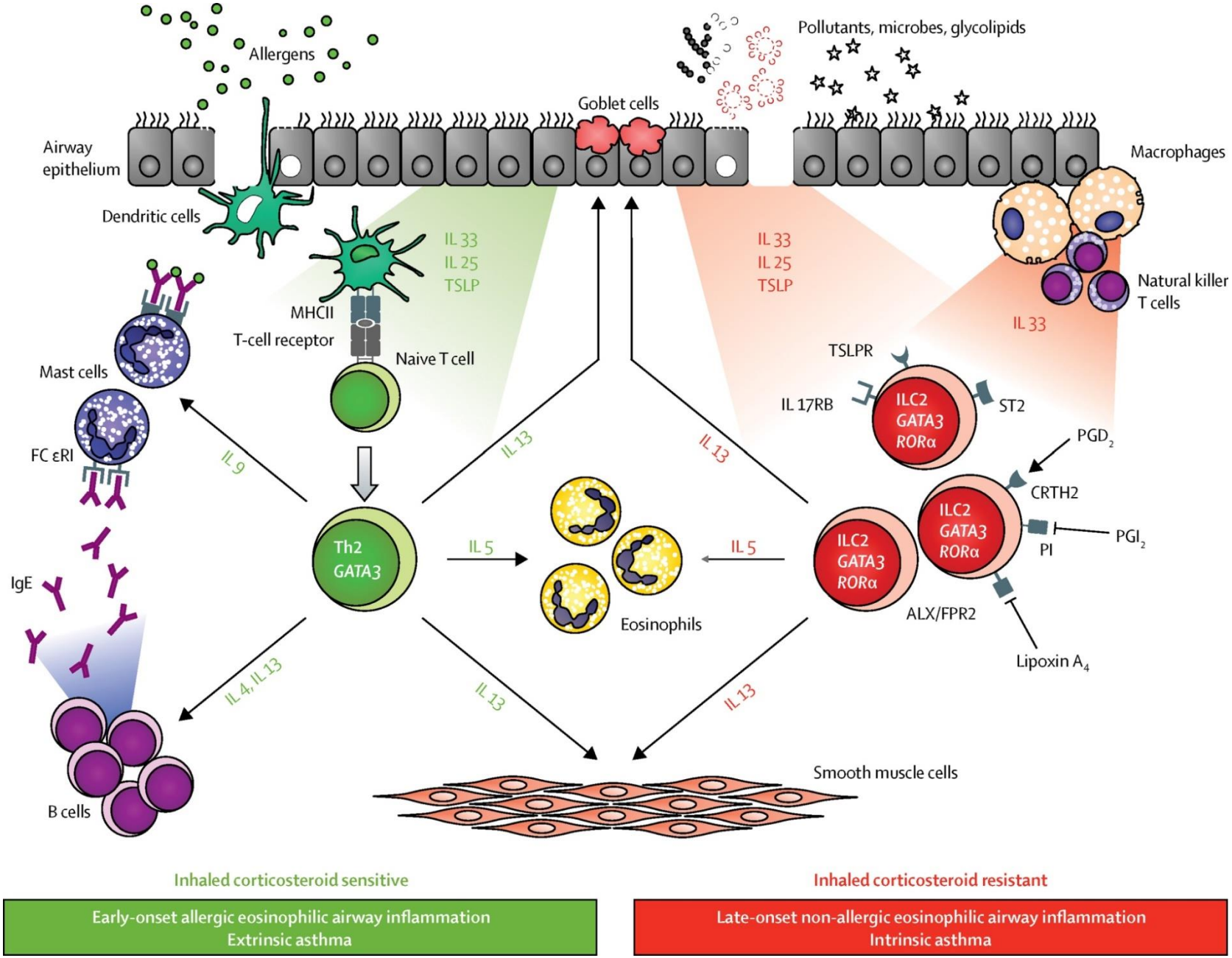
WangY et al.Increases in peripheral Sirt1: a new biological characteristic of asthma.Respirology.2015

SIRT1 and GATA3

- GATA3: an acetylated protein
  HDAC, SIRT1/ HDAC III, μπορεί να ρυθμίσει τη λειτουργία του T_H2 μεταγραφικός παράγοντας, αυξάνεται στους αεραγωγούς ασθματικών ασθενών (αυξημένη Th2 ανάπτυξη σε μη καλά ελεγχόμενο σοβαρό άσθμα μέσω GATA3)

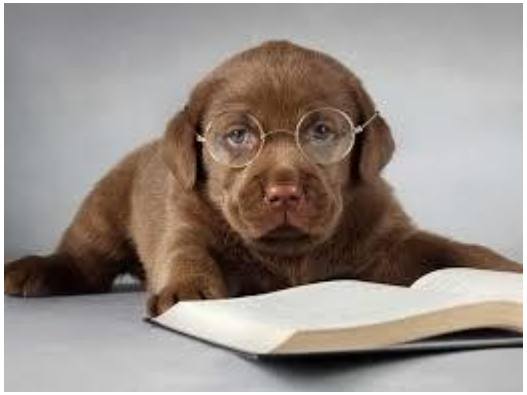
Μειωμένη Sirt1 PBMC συσχέτιση με: οξειδωτικό στρες/καπνός τσιγάρου/ έκθεση στο υπεροξείδιο του υδρογόνου
Σιρτουίνη 1 μειωμένη στους ασθματικούς αεραγωγούς
→ αύξηση IL4/ μέσω ακετυλίωσης GATA-3 στο σοβαρό άσθμα
sirt 1 correlates with reduced FEV1
Η πρώτη in vitro μελέτη που δείχνει ότι η Sirt1προωθεί TH2 like phenotype in T cells.
POTENT NOVEL TARGET FOR SEVERE ASTHMA THERAPY

Colley et al.Defective sirtuin-1 increases IL-4 expression through acetylation of GATA-3 in patients with severe asthma. JACI 2016



Brusselle GG. Eosinophils in the Spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. Nat Med. 2013

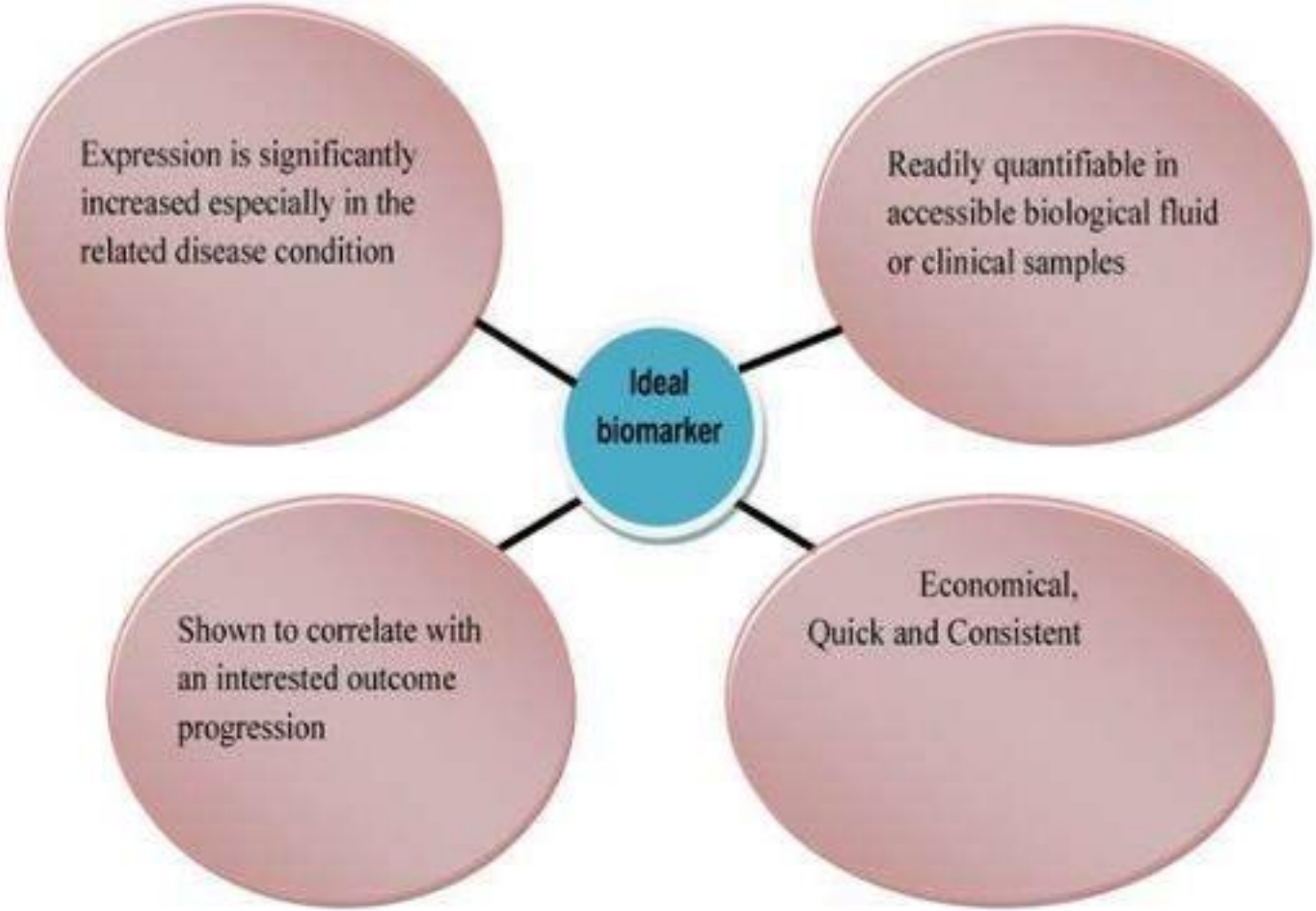
ΜΕΛΕΤΗ



Νοσοκομείο «Αττικό» και «Σωτηρία»
Ασθενείς που συμμετείχαν:
40 mild-moderate
44 severe
15 control

Ασθενείς με άσθμα που ολοκλήρωσαν τη μελέτη:
-34 mild-moderate
-36 severe
Προκλητά πτύελα
Ανίχνευση sirtuin 1 στο **cell sputum**

IDEAL BIOMARKER



Madu CO. Novel diagnostic biomarkers for prostate cancer. J Cancer 2010

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ….