

Institute of Molecular Biology and Biotechnology
Foundation for Research and Technology-Hellas

PRESS RELEASE

Heraklion, Greece, September 12, 2012

IMBB researchers uncover a universal and potent protective mechanism against neuronal necrosis.

Research at the Institute of Molecular Biology and Biotechnology, published today in the premier international scientific journal *Nature*, reveals a novel molecular mechanism that strongly and generally defends against necrotic cell death triggered by extreme temperature and multiple other insults.

In recent years, intensification of heat waves because of the climate change has caused a surge of heat stroke fatalities throughout the globe (more than 70,000 deaths during the 2003 heat wave, in Europe alone). During heat stroke, core body temperature in excess of 40°C elicits widespread cell death and consequent multi-organ failure that is often fatal. The nervous system is particularly vulnerable and heat stroke survivors commonly suffer permanent neurological damage. Although heat-related pathologies such as heat stroke are estimated to soon become one of most serious causes of mortality, the cellular and molecular mechanisms responsible for the direct cytotoxicity of heat are not well-understood.

A complex interplay between acute physiological alterations, inflammatory and coagulation responses underlies the pathophysiology of heat stroke. The common denominator and trigger of these events is the direct cytotoxicity of heat. Despite the severity and the increasing health risks associated with heat-inflicted damage, the cellular and molecular mechanisms responsible for the cytotoxicity of heat are not well-understood. This is partly due to the lack of appropriate models, where the direct effects of heat on cell function and survival can be studied at the organismal level, away from secondary physiological and inflammatory responses.

To overcome these obstacles and to tackle the molecular basis of heat cytotoxicity, IMBB researchers Dr. **Nikos Kourtis** and Dr. **Vassiliki Nikolettou**, headed by Prof. **Nektarios Tavernarakis**, have established a model of heat stroke in the simple nematode worm *Caenorhabditis elegans*. This model faithfully recapitulates cellular pathology following heat stroke in mammals, indicating its potential clinical relevance. The IMBB researchers utilized this model to obtain significant, new insights relevant to the mechanisms that mediate heat cytotoxicity. Exposure of nematodes to extreme temperature causes extensive necrotic cell death, simulating cases of heat stroke in humans. While searching for protective mechanisms against this type of death, they discovered that pre-emptive activation of the highly conserved heat shock response pathway had a strong protective effect against necrosis. This pathway converges on a specific subcellular organelle, the Golgi apparatus, to preserve its function as a calcium storage and homeostasis compartment, under conditions of extreme stress. It is the first time that this organelle is directly implicated in necrosis.

Importantly, IMBB researchers found that this strong protective mechanism both ubiquitous and universal. In addition to nematode, mammalian neurons are also shielded against necrotic death triggered by hyperthermia. Moreover, activation of the heat shock response generally and potently suppresses necrosis inflicted by diverse insults, unrelated to heat, such as hypoxia and excitotoxicity prevalent in stroke, and protein aggregation, implicated in neurodegenerative disorders, such as Parkinson's and Alzheimer's disease.

The novel findings reported by IMBB investigators reveal new players in the process of necrotic cell death and highlight the protective effect of an endogenous stress response pathway with the capacity to defend against heat cytotoxicity and multiple other necrotic insults. Such information could be effectively utilized towards identifying candidate common intervention targets, in an effort to battle the contemporary and increasingly prevalent heat stroke hazard, as well as other pathological conditions involving necrosis in humans.

For more information please contact:

Prof. **Nektarios Tavernarakis**, Research Director

Email: tavernarakis@imbb.forth.gr | Tel.: +30 2810391066

Relevant links: <http://www.elegans.gr/> & <http://www.nature.com/nature/index.html>

Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας & Βιοτεχνολογίας

Ίδρυμα Τεχνολογίας & Έρευνας

ΔΕΛΤΙΟ ΤΥΠΟΥ

Ηράκλειο, 12 Σεπτεμβρίου 2012

Ερευνητές του Ινστιτούτου Μοριακής Βιολογίας & Βιοτεχνολογίας του Ιδρύματος Τεχνολογίας & Έρευνας αποκαλύπτουν ένα ισχυρό και γενικό μηχανισμό προστασίας κατά του εκφυλισμού νευρικών κυττάρων.

Πρόσφατη έρευνα στο Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας & Βιοτεχνολογίας (IMBB) του Ιδρύματος Τεχνολογίας & Έρευνας (ΙΤΕ), τα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύονται σήμερα στο *Nature*, ένα από τα πιο έγκυρα διεθνή επιστημονικά περιοδικά, οδήγησε σε καλύτερη κατανόηση της κυτταρικής νέκρωσης και στην αποκάλυψη ενός ισχυρού προστατευτικού μηχανισμού ενάντια στην καταστροφή νευρικών κυττάρων που προκαλείται από θερμοπληξία, εγκεφαλικά επεισόδια, νευροεκφυλιστικές ασθένειες και άλλους παράγοντες στρες.

Τα τελευταία χρόνια, η κλιματική αλλαγή έχει οδηγήσει στην αύξηση των κυμάτων καύσωνα και των θανάτων λόγω θερμοπληξίας σε παγκόσμιο επίπεδο. Δεκάδες άνθρωποι πέθαναν από θερμοπληξία το φετινό καλοκαίρι στις Ηνωμένες Πολιτείες και πάνω από 70.000 άτομα πέθαναν στην Ευρώπη το καλοκαίρι του 2003, ένα από τα θερμότερα όλων των εποχών. Κατά τη θερμοπληξία, η θερμοκρασία του σώματος ξεπερνά τους 40°C, ακολουθεί κατάρρευση της λειτουργίας των οργάνων του σώματος και τελικά θάνατος. Το νευρικό σύστημα είναι ιδιαίτερα ευάλωτο στις υψηλές θερμοκρασίες και άτομα που επιβιώνουν από επεισόδια θερμοπληξίας συνήθως φέρουν μόνιμες νευρολογικές βλάβες. Παρόλο που οι παθολογικές καταστάσεις που προκαλούνται από υπερθερμία σύντομα αναμένεται να αποτελέσουν μια από τις κύριες αιτίες θνησιμότητας, οι κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί που ευθύνονται για την κυτταροτοξικότητα της έκθεσης σε υψηλή θερμοκρασία, δεν είναι ακόμα κατανοητοί.

Οι ερευνητές του IMBB Δρ. **Νίκος Κούρτης** και Δρ. **Βασιλική Νικολετοπούλου**, με επικεφαλής τον Δρ. **Νεκτάριο Ταβερναράκη**, δημιούργησαν και

μελέτησαν πειραματικά μοντέλα θερμοπληξίας στο νηματώδη *C. elegans*. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των ερευνητών, έκθεση του νηματώδους σε ακραίες θερμοκρασίες συνθηκών θερμοπληξίας, προκαλεί νεκρωτικό κυτταρικό θάνατο, όπως ακριβώς και στον άνθρωπο. Οι ερευνητές αναζητώντας στη συνέχεια προστατευτικούς μηχανισμούς ενάντια στην νέκρωση, αποκάλυψαν ότι η ενεργοποίηση ενός κεντρικού κυτταρικού μηχανισμού απόκρισης σε στρες έχει ισχυρά προστατευτικό ρόλο. Ο μηχανισμός αυτός, γνωστός ως μονοπάτι απόκρισης σε θερμικό στρες, βρέθηκε ότι συμβάλει καθοριστικά στη προστασία ενός κυτταρικού οργανιδίου (της συσκευής Golgi), το οποίο έχει καίριο ρόλο στη ρύθμιση της ομοιόστασης ασβεστίου του κυττάρου.

Είναι η πρώτη φορά που εμπλέκεται το οργανίδιο και ο μηχανισμός αυτός στην κυτταρική νέκρωση. Είναι σημαντικό ότι ο προστατευτικός αυτός μηχανισμός, όπως απέδειξαν οι ερευνητές του IMBB, είναι εξελικτικά συντηρημένος καθώς προστατεύει ισχυρά και νευρώνες θηλαστικών από νεκρωτικό θάνατο μετά από έκθεση σε ακραίες θερμοκρασίες. Επιπλέον, πρόκειται για γενικό προστατευτικό μηχανισμό, ο οποίος είναι εξαιρετικά αποτελεσματικός κατά της νέκρωσης σε μοντέλα ανθρώπινων ασθενειών όπως η νόσος Parkinson και ο νευροεκφυλισμός που προκαλείται σε παθολογικές καταστάσεις όπως εγκεφαλικά επεισόδια ή υποξία.

Τα αποτελέσματα της έρευνας που δημοσιεύεται σήμερα, εκτός από την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών επιβίωσης κάτω από στρες, αποκαλύπτουν ένα νέο, ισχυρά προστατευτικό ρόλο ενός ενδογενούς μοριακού μονοπατιού ενάντια στην νέκρωση. Υπό κανονικές συνθήκες, ο μηχανισμός αυτός βρίσκεται σε λανθάνουσα κατάσταση και ενεργοποιείται από στρες. Η καθολικότητα και η αποτελεσματικότητα του τον ανάγουν σε σημαντικό στόχο στην προσπάθεια ανάπτυξης στρατηγικών αντιμετώπισης σοβαρών παθολογικών καταστάσεων εκτός από την θερμοπληξία. Για παράδειγμα, στοχευμένες φαρμακευτικές παρεμβάσεις ενεργοποίησης του μηχανισμού αναμένεται να έχουν προστατευτική δράση σε περιπτώσεις ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων και κληρονομικών νευροεκφυλιστικών ασθενειών με ελάχιστες παρενέργειες. Οι ερευνητές του IMBB έχουν ήδη δείξει ότι τέτοιες στρατηγικές είναι όντως αποτελεσματικές σε πειραματικά μοντέλα ανθρώπινων ασθενειών.

Για περισσότερες πληροφορίες επικοινωνήστε με τον:

Δρ. Νεκτάριο Ταβερναράκη, Διευθυντή Ερευνών

Email: tavernarakis@imbb.forth.gr | Τηλ.: 2810-391066

Links: <http://www.elegans.gr/> & <http://www.nature.com/nature/index.html>