

# Αρχές Επιχειρηματικότητας στις Βιοεπιστήμες

Κυριακή Μπακιρτζή, M.Sc., Ph.D.

10/05/2021



# Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας (ΠΕΦ)



ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑ  
ΕΝΩΣΗ  
ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ



Δημιουργία  
κοινοπραξίας  
(consortium)  
με βάση κοινά  
ενδιαφέροντα.



Τι θέλει/μπορεί να κάνει το Πανεπιστήμιο;

1. Κλινική έρευνα.
2. Βασική έρευνα.
3. Ψηφιακή τεχνολογία.

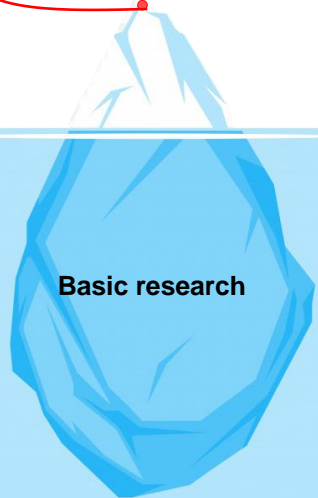
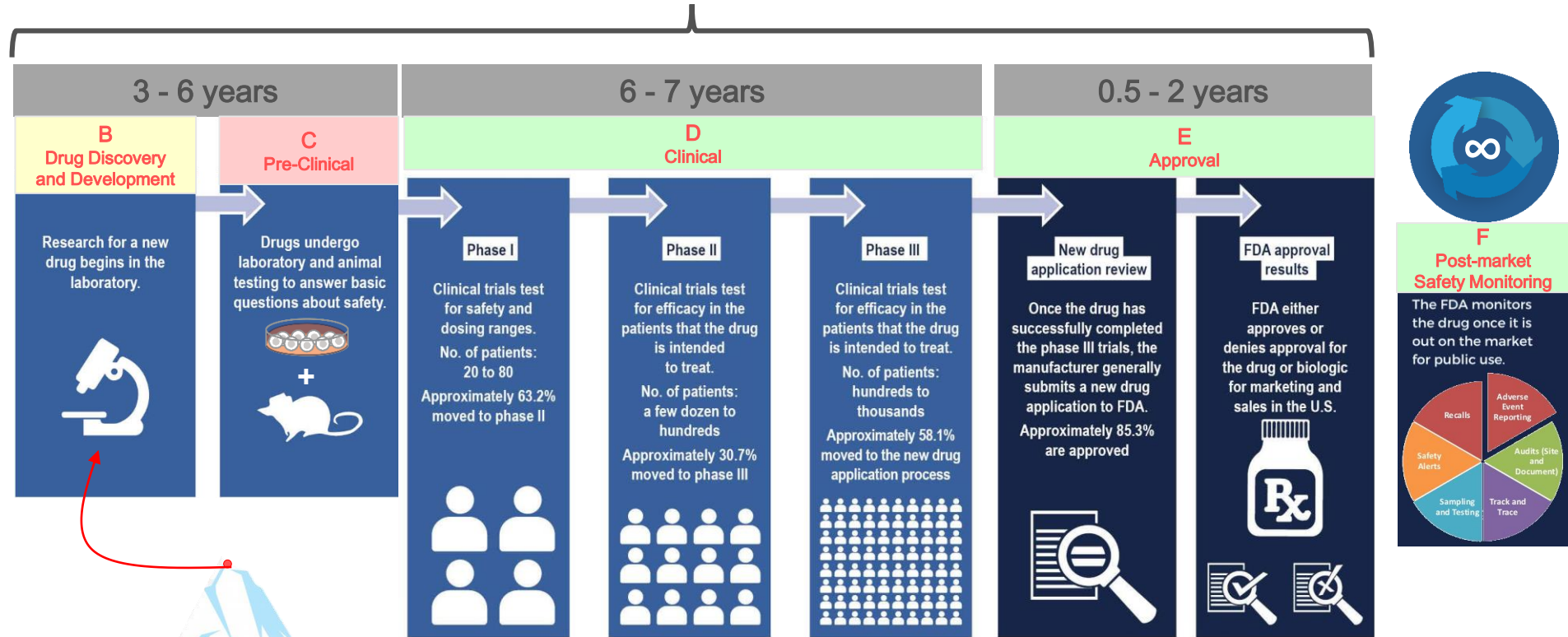
Δημιουργία  
κοινοπραξίας  
(consortium)  
με βάση κοινά  
ενδιαφέροντα.



Τι θέλει/μπορεί να κάνει η Φαρμακοβιομηχανία;



# Τα τελευταία βήματα για ένα φάρμακο





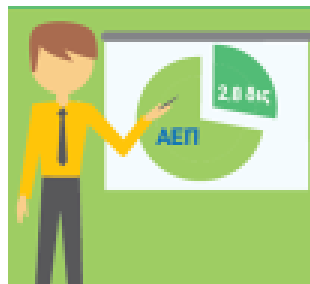
# Η ελληνική παραγωγική φαρμακοβιομηχανία

## Εξαγωγές σε 85 χώρες

Το ελληνικό φάρμακο,  
2<sup>ο</sup> εξαγωγίμο προϊόν  
της χώρας την  
τελευταία τριετία



## Συνεισφορά στο ΑΕΠ €2,8 δισ.



## Απασχολεί άμεσα 11.000 εργαζόμενους

60% της απασχόλησης  
του κλάδου



## Υποστηρίζει έμμεσα 53.000 θέσεις εργασίας σε συναφείς κλάδους



- 27 μονάδες παραγωγής / 29 υπερσύγχρονα εργοστάσια – τεχνολογίας αιχμής
- Επενδύσεις 800 εκατ. € κατά την τελευταία δεκαετία - 90% των επενδύσεων του κλάδου
- 60 εκατ. € κάθε χρόνο σε 80 ερευνητικά προγράμματα.
- 800 επιστήμονες σε έρευνα και ανάπτυξη
- Κατοχύρωση περισσότερων από 100 διεθνών πατεντών.

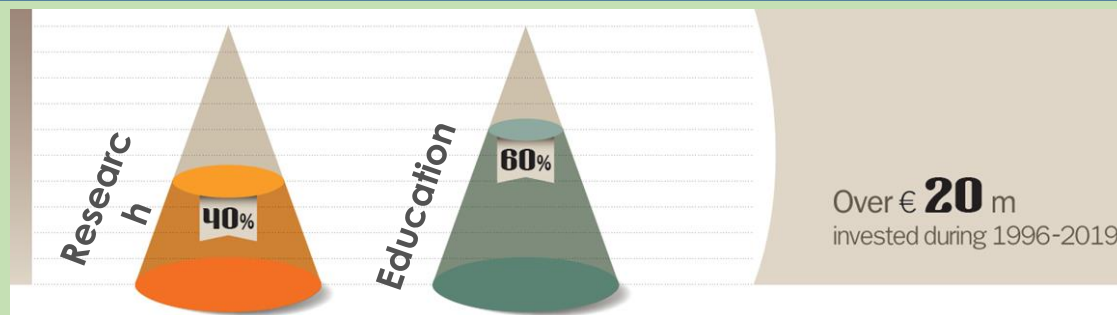
# Ερευνητικό Εκπαιδευτικό και Πειραματικό Κέντρο ΕΛΠΕΝ

## ELPEN's Center



With **25 years** of operation, ELPEN's Center is recognized today as the **biggest privately owned Experimental and Applied Biomedical Research laboratory for education and translational research in Greece**, and among the ten most prominent in Europe.

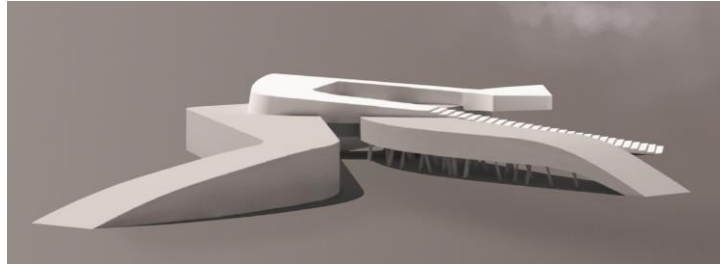
## Our Value Adding Investment

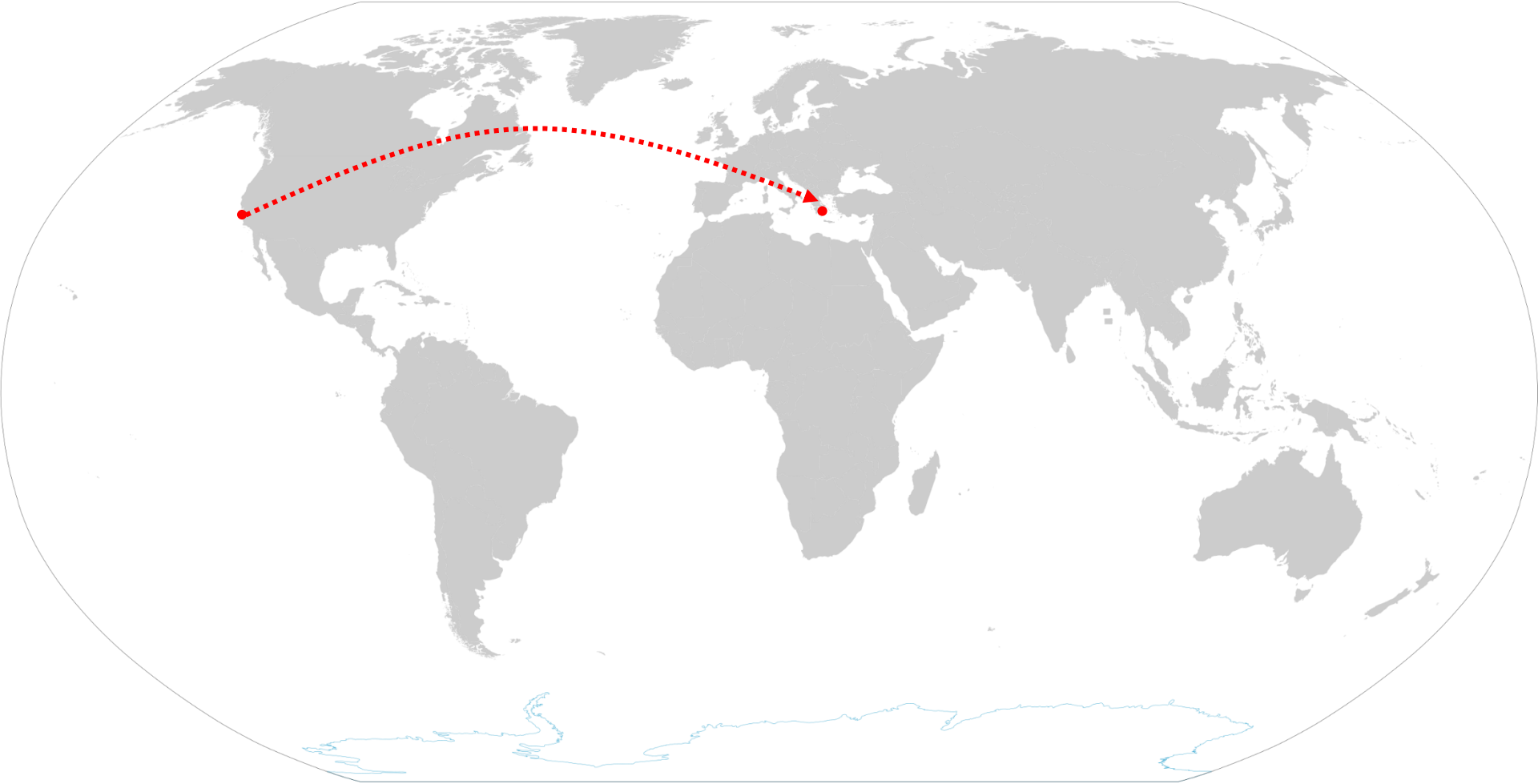


## Research Conducted in our Premises

|  |                                     |  |  |  |
|--|-------------------------------------|--|--|--|
| Over <b>350</b><br>research protocols<br>(projects, Master theses & PhD) | Over <b>20</b><br>areas of research | Over <b>750</b><br>presentations in international congresses | Around <b>300</b><br>publications in international scientific journals | Around <b>12.000</b><br>health professionals have visited our facilities |
|--|-------------------------------------|--|--|--|

# Το Νέο Ερευνητικό Ινστιτούτο







# Διασφάλιση Ποιότητας (Quality Assurance – QA) Pharmathen International



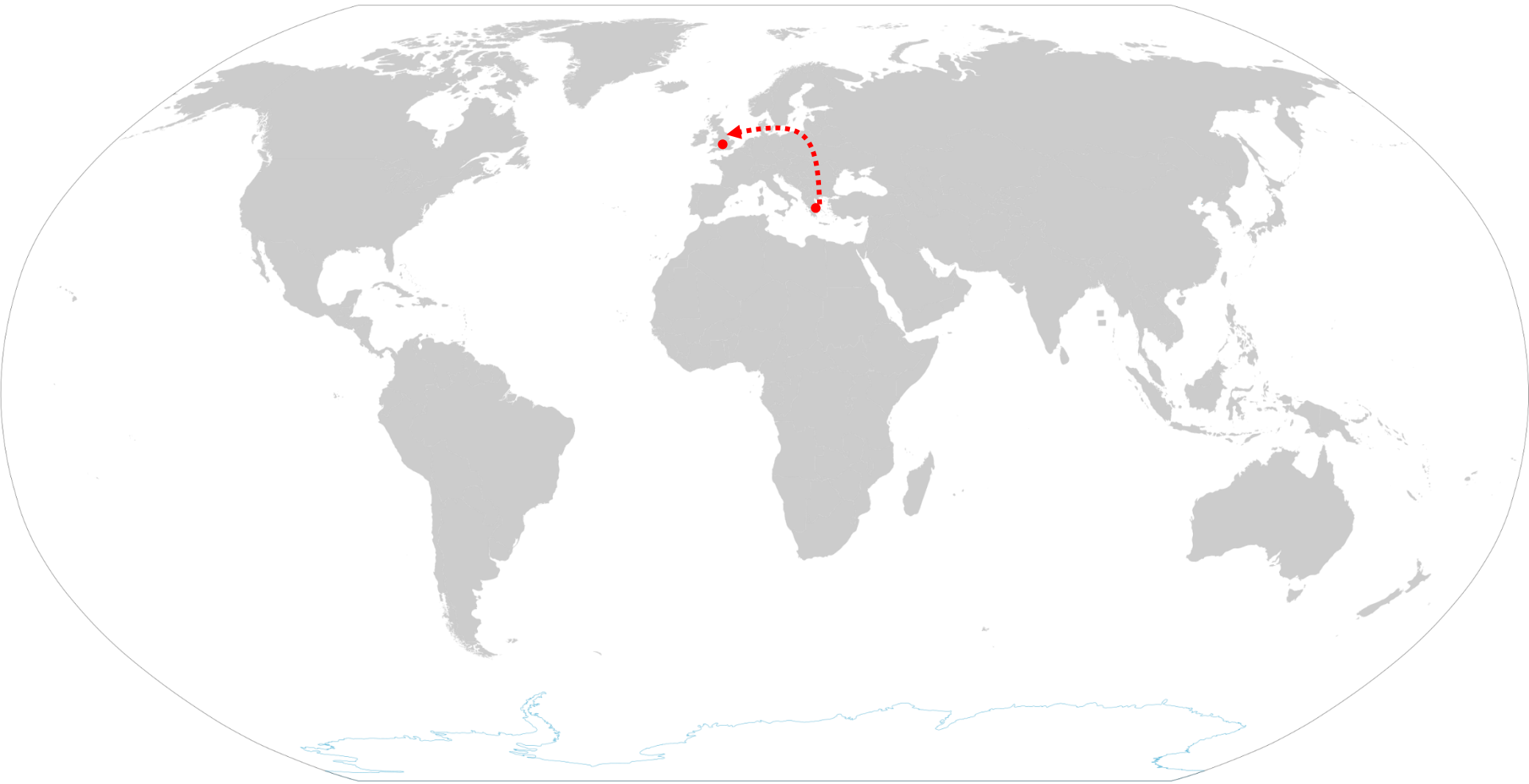
Η διασφάλιση ποιότητας (QA) είναι ένας τρόπος πρόληψης λαθών και ελαττωμάτων στα προϊόντα και αποφυγής προβλημάτων κατά την παράδοση προϊόντων ή υπηρεσιών σε πελάτες.

Αυτή η πρόληψη ελαττωμάτων στη διασφάλιση ποιότητας διαφέρει ελαφρώς από την ανίχνευση ελαττωμάτων και την απόρριψη στον έλεγχο ποιότητας (QC) επειδή επικεντρώνεται στην ποιότητα νωρίτερα στη διαδικασία.





| <b>Department</b>                     | <b>% of Company Employment</b> | <b>Includes...</b>  |
|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| <b>Production (Manufacturing)</b>     | 50%                            | Upstream & Downstream activities, Manufacturing, Science & Technology (MSAT), Fill Finish/Packaging |
| <b>Quality (including Validation)</b> | 30%                            | Quality Assurance, Quality Control, Validation, Regulatory Affairs                                  |
| <b>Operations</b>                     | 10%                            | Technical Services, IT Automation & Control   |
| <b>Research &amp; Development</b>     | 0-5%                           | Varies depending on products and areas targeting for product improvement                            |
| <b>Other</b>                          | 10%                            | Supply Chain, Logistics, Marketing, HR, Warehouse, Finance, etc.                                    |



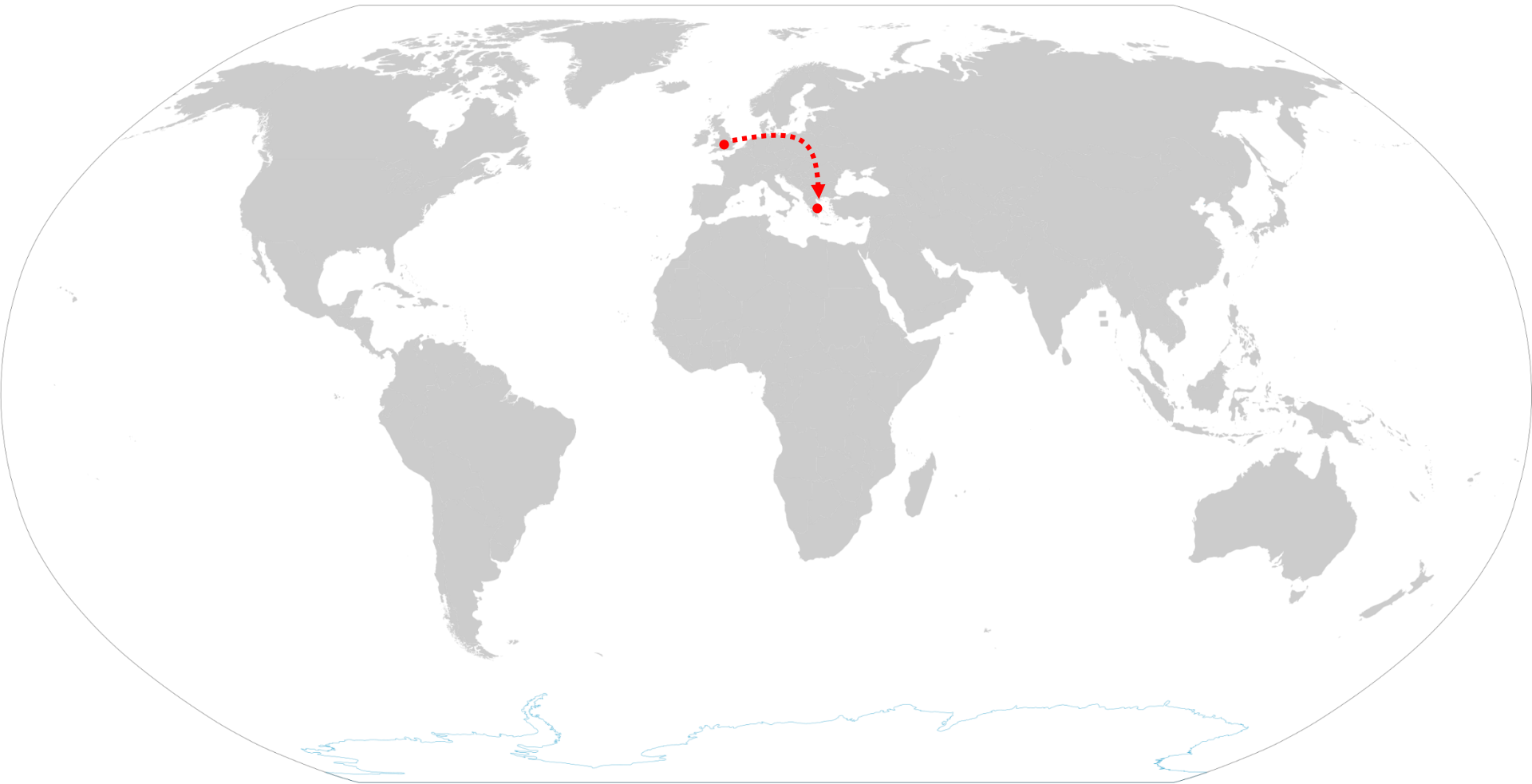
# B.Sc. Biological Sciences





# M.Sc. Cancer Biology





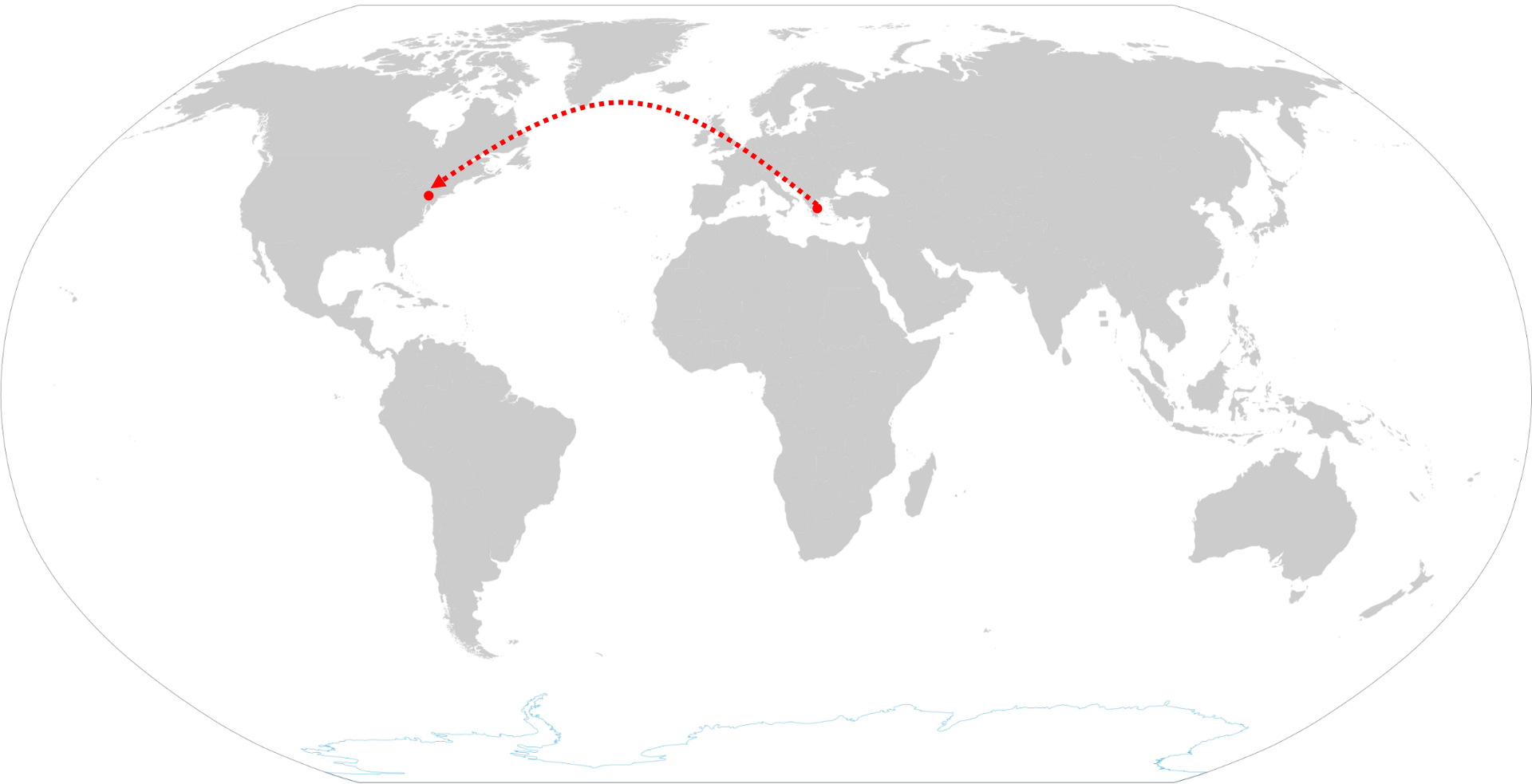




## Τα Ινστιτούτα του ΙΤΕ

*Στο Ηράκλειο:*

- Ινστιτούτο Ηλεκτρονικής Δομής και Λείζερ (ΙΗΔΛ)
- Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας (ΙΜΒΒ)
- Τμήμα Βιοϊατρικών Ερευνών στα Ιωάννινα (ΤΒΕ-ΙΜΒΒ)
- Ινστιτούτο Πληροφορικής (ΙΠ)
- Ινστιτούτο Υπολογιστικών Μαθηματικών (ΙΥΜ)
- Ινστιτούτο Αστροφυσικής (ΙΑ) – ιδρύθηκε το 2018



# Ph.D. Boston University School of Medicine





# Σημείωση...



Cellular/Molecular

# Cerebellar Neurons Possess a Vesicular Compartment Structurally and Functionally Similar to Glut4-Storage Vesicles from Peripheral Insulin-Sensitive Tissues

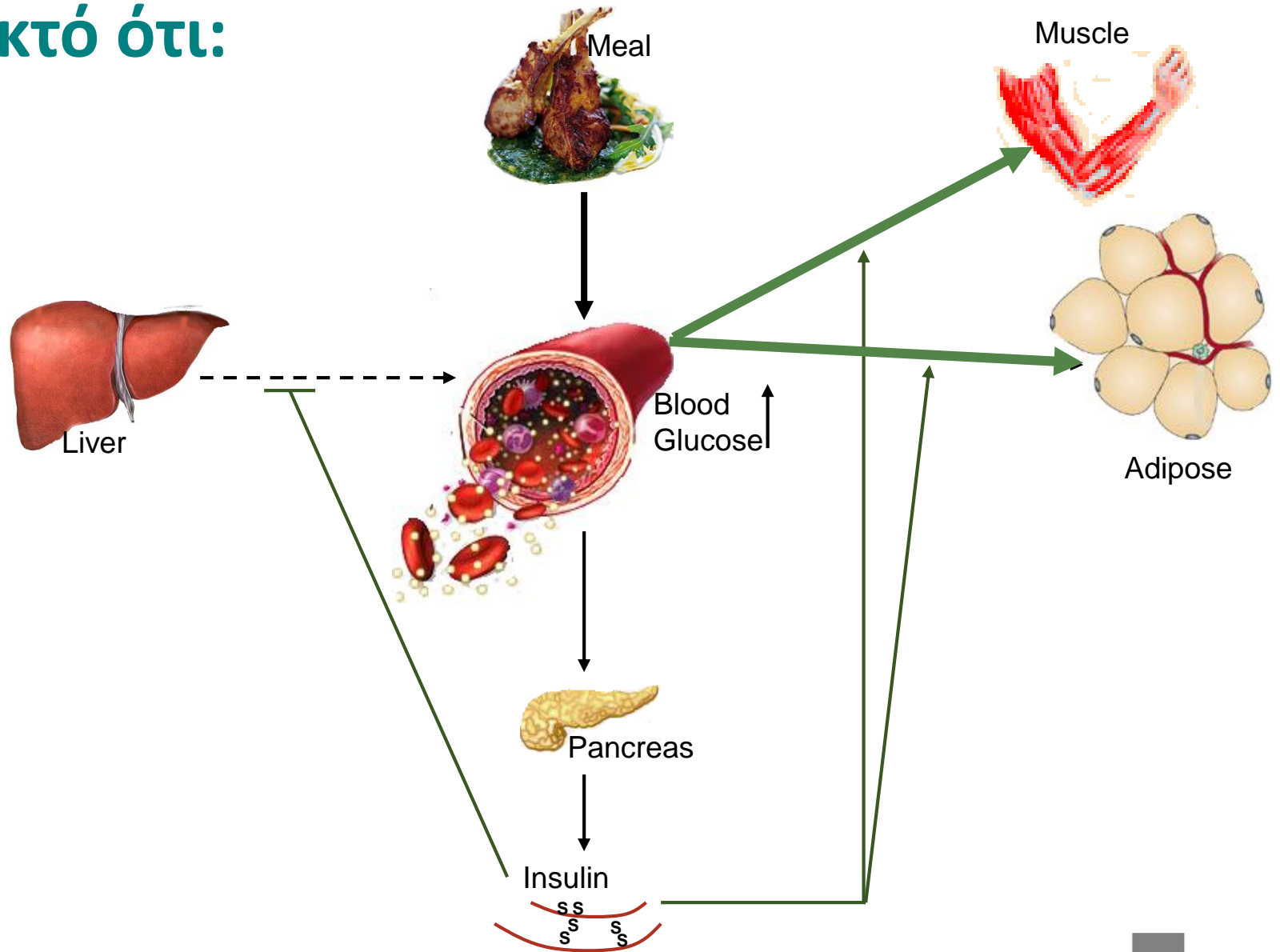
**Kyriaki Bakirtzi,<sup>1</sup> Gabriel Belfort,<sup>1</sup> Ignacio Lopez-Coviella,<sup>2</sup> Darshini Kuruppu,<sup>3</sup> Lei Cao,<sup>3</sup> E. Dale Abel,<sup>4</sup> Anna-Liisa Brownell,<sup>3</sup> and Konstantin V. Kandror<sup>1</sup>**

Departments of <sup>1</sup>Biochemistry and <sup>2</sup>Psychiatry, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts 02118, <sup>3</sup>Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts 02114, and <sup>4</sup>Division of Endocrinology, Metabolism, and Diabetes and the Program in Human Molecular Biology and Genetics, University of Utah, Salt Lake City, Utah 84112



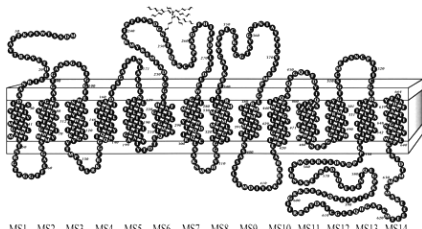


# Είναι γενικώς αποδεκτό ότι:

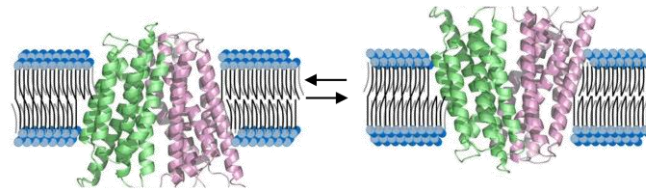


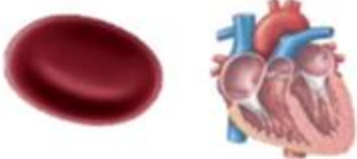


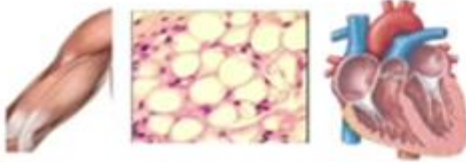
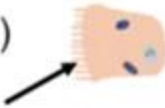

# Μεταφορείς Γλυκόζης:

- Ανήκουν στην οικογένεια των major facilitators.
- Υπάρχουν 13 μέλη.
- Χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες (I, II και III).
- Περιέχουν 12 διαμεμβρανικές έλικες με διαφορετική δυνατότητα πρόσδεσης (affinity) στη γλυκόζη.
- Επίσης εκφράζονται σε διαφορετικούς ιστούς.



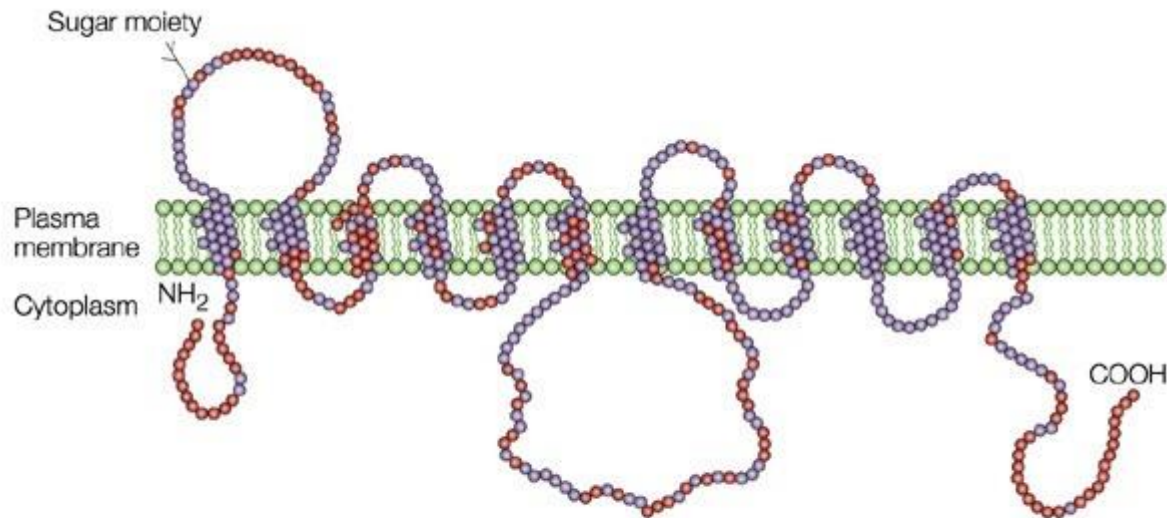
MS1 MS2 MS3 MS4 MS5 MS6 MS7 MS8 MS9 MS10 MS11 MS12 MS13 MS14



|                     |  |  |
|---------------------|--|--|
| <p><b>GLUT1</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blood</li> <li>• Blood-Brain Barrier</li> <li>• Heart (lesser extent)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulin-Independent</li> </ul>  |
| <p><b>GLUT2</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liver</li> <li>• Pancreas</li> <li>• Small Intestine</li> </ul>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulin-Independent</li> <li>• High <math>K_m</math></li> <li>• Low Affinity</li> </ul>   |
| <p><b>GLUT3</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brain</li> <li>• Neurons</li> <li>• Sperm</li> </ul>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulin-Independent</li> <li>• Low <math>K_m</math></li> <li>• High Affinity</li> </ul>   |
| <p><b>GLUT4</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skeletal Muscle</li> <li>• Adipose Tissue</li> <li>• Heart</li> </ul>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><u>Insulin-Dependent***</u></b></li> <li>• Moderate <math>K_m</math></li> <li>• Moderate Affinity</li> </ul>   |
| <p><b>GLUT5</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enterocyte of Intestinal Epithelium (Luminal Side)</li> </ul>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulin-Independent</li> <li>• <i>Fructose Transporter</i></li> </ul>  |

# Glut4

- 1987: Απομόνωση και χαρακτηρισμός κυστιδίων που φέρουν μεταφορέα γλυκόζης και που απαντούν στην ινσουλίνη. [James DE, Brown R, Navarro J, Pilch PF (1988) Insulin-regulatable tissues express a unique insulin-sensitive glucose transport protein. Nature 333:183-185]
- 1988: Ο μεταφορέας γλυκόζης σε αυτά τα κυστίδια είναι μοναδικός (antigenically unique). [James DE, Brown R, Navarro J, Pilch PF (1988) Insulin-regulatable tissues express a unique insulin-sensitive glucose transport protein. Nature 333:183-185]



# Glut4

- **Basal συνθήκες:** ο Glut4 βρίσκεται σε ειδικά κυστίδια εσωτερικά του κυττάρου.
- **Κατά τη «διέγερση»:** ~50% των ενδοκυτταρικών Glut4-κυστιδίων μεταφέρονται στην κυτταρική μεμβράνη.
- **Στην περιφέρεια:** «διέγερση» μπορεί να είναι σηματοδότηση από ινσουλίνη (μύες, λιπώδης ιστός) και μυϊκός τόνος (μύες).
- **CNS:** Ο κύριος μεταφορέας γλυκόζης είναι ο Glut3

**ΌΜΩΣ:** ήταν γνωστό από τη βιβλιογραφία ότι εκφράζεται και ο Glut4 σε ορισμένα σημεία του εγκεφάλου.

| E18 | P1 |    |    | P5 |    |    | Adult |    |    | Age    |
|-----|----|----|----|----|----|----|-------|----|----|--------|
| Co  | Co | Hi | Ce | Co | Hi | Ce | Co    | Hi | Ce | Tissue |
|     |    |    |    |    |    |    |       |    |    | Glut4  |



# Απορρόφηση γλυκόζη από τον εγκέφαλο: Τι σημαίνει για την λειτουργία του εγκεφάλου;

- Η γλυκόζη αποτελεί προστατευτικό παράγοντα για τα νευρικά κύτταρα.

[So Y. Seo, *Journal of Neuroscience* (1999), Vol.19 pp8849-8855; Delgado M, (2000), *Journal of Neurochem*, Vol.75, pp1618-24]

- Χαμηλά επίπεδα γλυκόζης εξαιτίας υπογλυκαιμικών επεισοδίων προκαλούν εγκεφαλική βλάβη.

- Ο εγκέφαλος ατόμων με **Alzheimer's Disease** παρουσιάζουν ενός είδους «αντίσταση στην ινσουλίνη» (δεν απορροφούν την απαιτούμενη γλυκόζη).

[Ishii K, (1997) *Journal of Nuclear Medicine*, Vol.38, pp925-928; De la Monte MS, (2005) *Journal of Alzheimer's Disease*, Vol.7, pp45-61]

# Απορρόφηση γλυκόζη από τον εγκέφαλο: Τι σημαίνει για την λειτουργία του εγκεφάλου;

- Η **απορρόφηση γλυκόζης** αυξάνει σε σημεία του εγκεφάλου που λειτουργούν κατά την **διεξαγωγή συγκεκριμένων διεργασιών** π.χ. η διεξαγωγή διεργασιών κίνησης στο χώρο μειώνει τη συγκέντρωση εξωκυτταρικής γλυκόζης σε νευρώνες ιππόκαμπου αρουραίου.

[McNay EC, (2000), *PNAS*, Vol.97, pp2881]

- **Χορήγηση γλυκόζης** (κεντρικά ή περιφερικά) **προάγει την διανοητική ικανότητα** με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο.

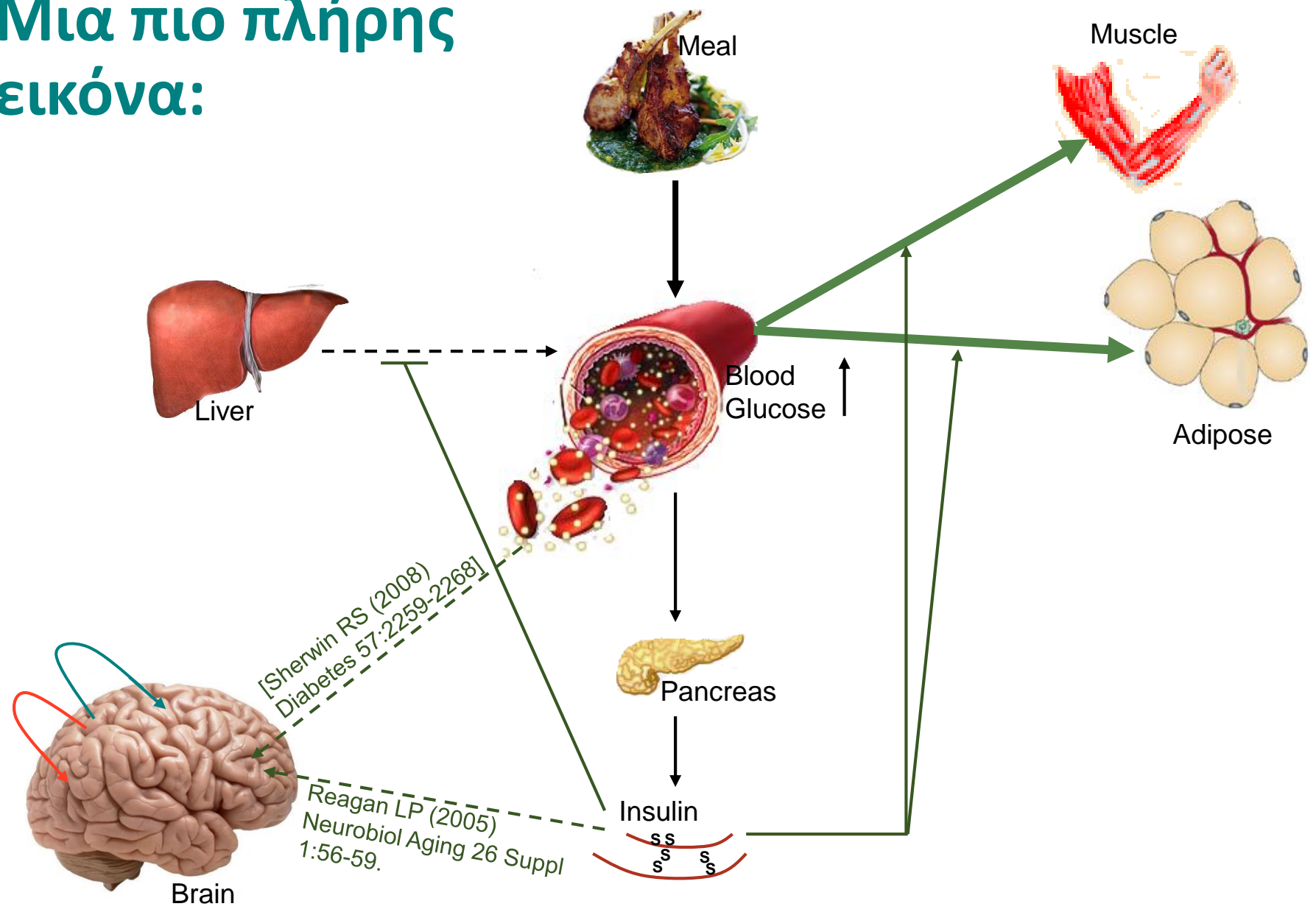
[Messier C,(1986),*Behav Neural Biol.*Vol.48,pp104; Wenk L, (1989), *Psychopharmacology*, Vol.99, pp431; Gold PE, (1995) *Am J Clin Nutr*, Vol.61, pp.987; Messier C,(1996) *Behav Brain Res.* Vol.39, pp1; Korol DL, (1998) *Am J Clin Nutr.* Vol.67, pp764S; Benton D, (1993) *Psychopharmacology.* Vol.113,pp83]



# Απορρόφηση γλυκόζη από τον εγκέφαλο: Τι σημαίνει για τους ιστούς της περιφέρειας;

- **1872:** Ο εγκέφαλος επηρεάζει την ομοιόσταση της γλυκόζης στην περιφέρεια. Bernard, *Leçons de physiologie expérimentale appliquées à la médecine* (Baillere et Fils, Paris, 1854); Darwin, *The expression of the emotions in man and animals* (John Murrey, London, 1872)]
- **2000:** Ο φαινότυπος διαβήτη τύπου 2 (π.χ. παχυσαρκία, υπογονιμότητα ) επηρεάζεται και από σηματοδότηση που προέρχεται από το **CNS**. [Bruning, JC, et al, *Science*, (2000)]

# Μια πιο πλήρης εικόνα:





# Στόχοι μελέτης:

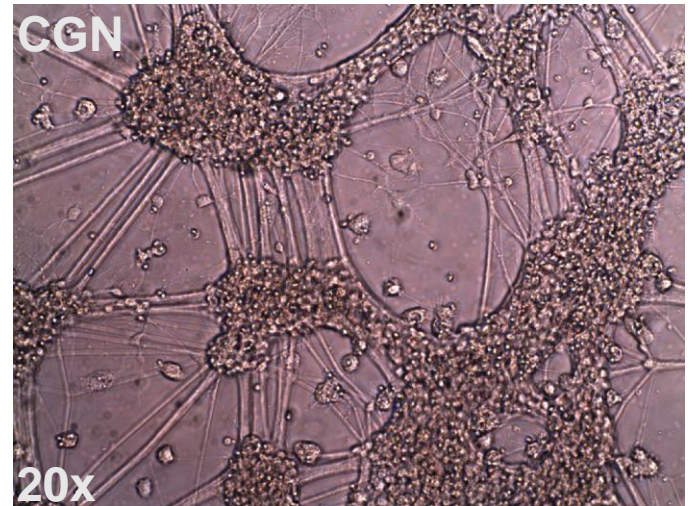
1. Ταυτοποίηση του Glut4 στην παρεγκεφαλίδα του ποντικού.
2. Μελέτη των επιπέδων έκφρασης Glut4 στην παρεγκεφαλίδα ποντικού κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης.
3. Μελέτη του ενδοκυτταρικού εντοπισμού του Glut4 στην παρεγκεφαλίδα και σύγκριση με την περιφέρεια.
4. Μελέτη της ρύθμισης/μετακίνησης του Glut4 σε απόκριση στην ινσουλίνη και τη σωματική άσκηση.

# Πειραματικά Μοντέλα:

*In vivo* model A: Wild type CD-1 mouse.



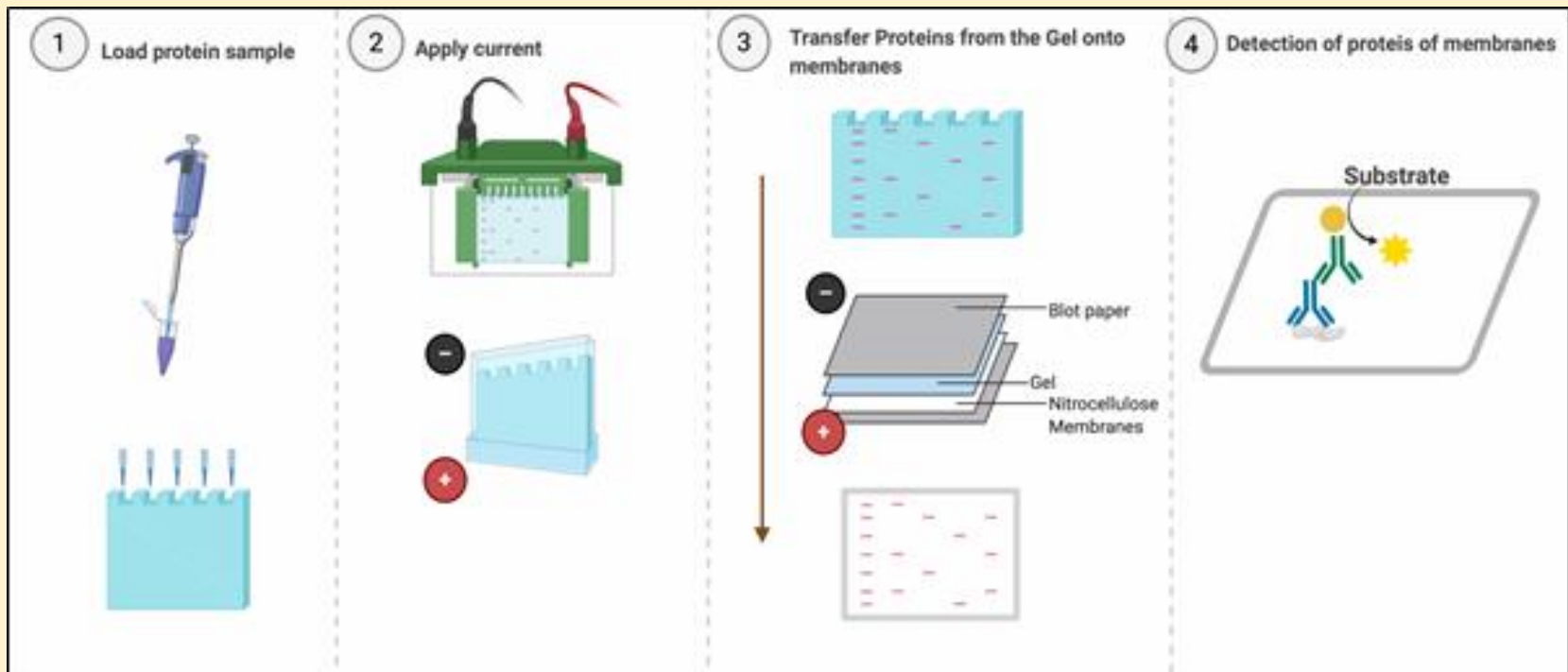
*In vitro* model: Primary cerebellum-cell cultures, prepared from P7 or P8 CD-1 mice.



**Μπορούμε να εντοπίσουμε Glut4 στην  
παρεγκεφαλίδα του ποντικιού;**

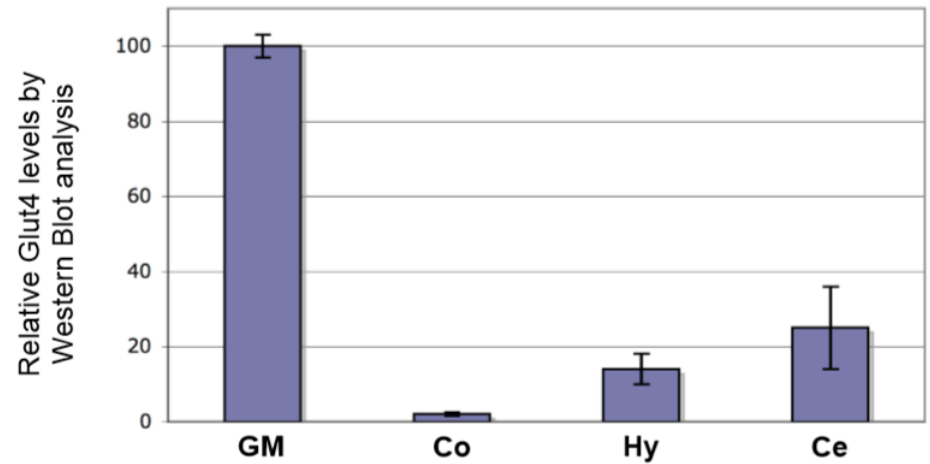
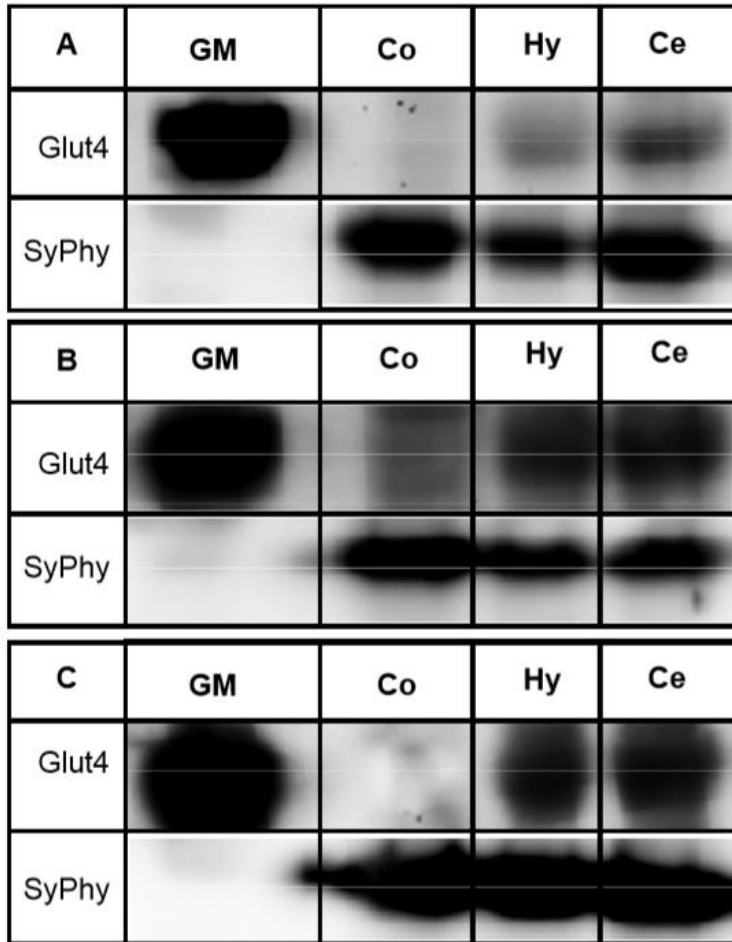


# Σε επίπεδο πρωτεΐνης Western Blot:

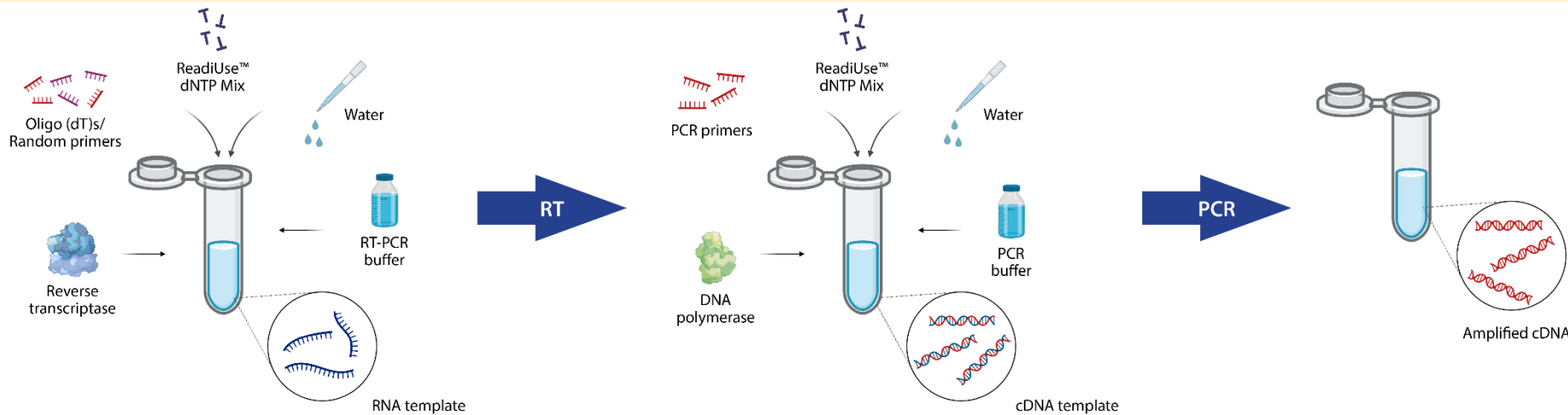




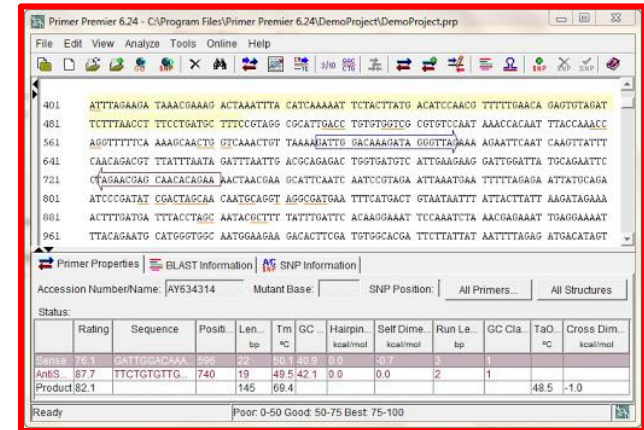
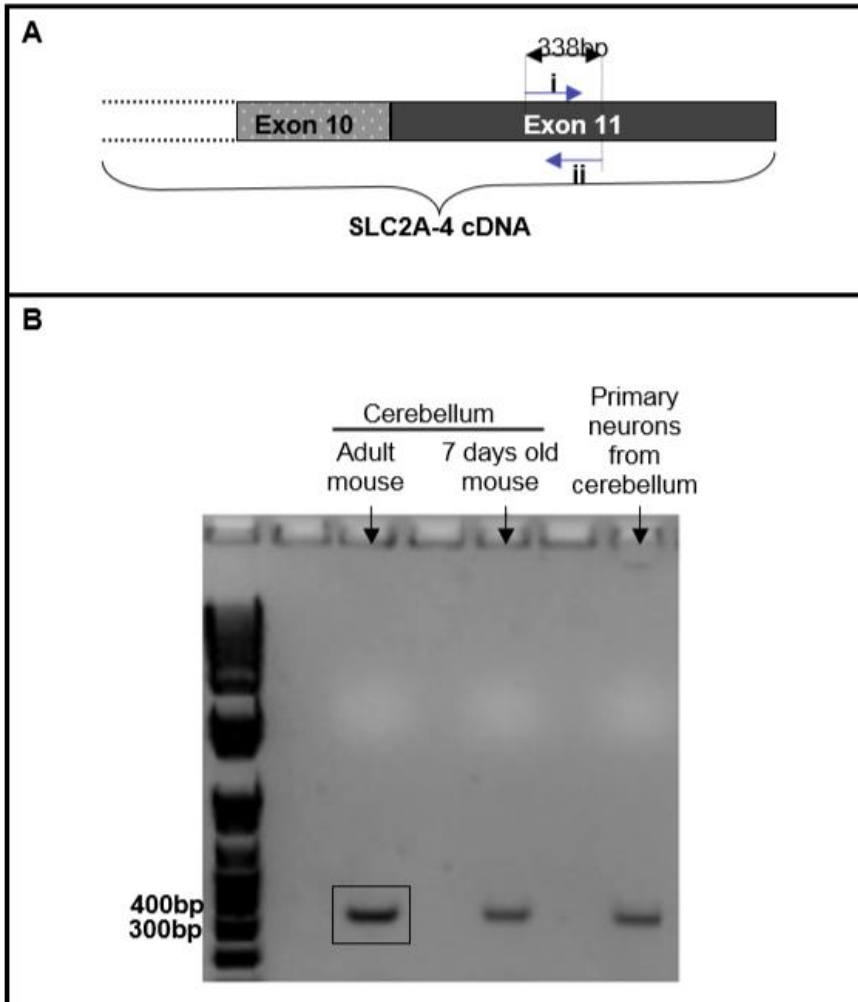
# Ο Glut4 εκφράζεται στην παρεγκεφαλίδα ποντικού CD-1: Western Blot Analysis



# Σε επίπεδο mRNA Reverse Transcriptase PCR:



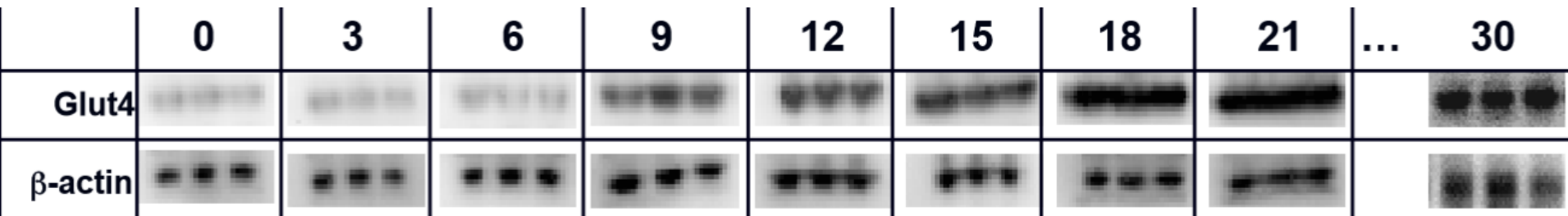
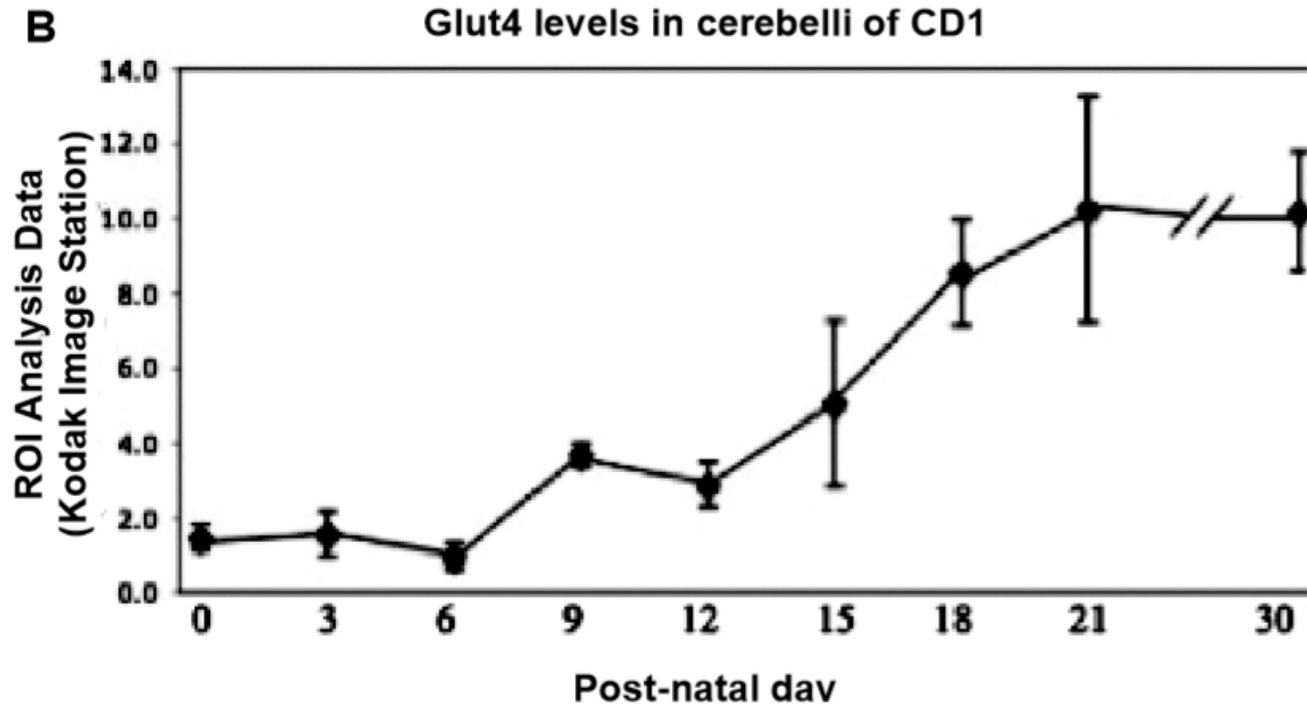
# Ο Glut4 εκφράζεται στην παρεγκεφαλίδα ποντικού CD-1: RT-PCR



1. 55 days old CD1 mouse cerebellum
2. P7 CD1 mouse cerebellum
3. Cerebellum primary neuronal culture.

Primers amplify a 338 bp fragment of SLC2A4 (mus musculus) exon 11 cDNA.

# Χρονοδιάγραμμα έκφρασης Glut4 σε παρεγκεφαλίδα ποντικού CD-1: Western Blot





**Σε ποιο στρώμα(τα) της παρεγκεφαλίδας μπορούμε να ανιχνεύσουμε έκφραση Glut4;**

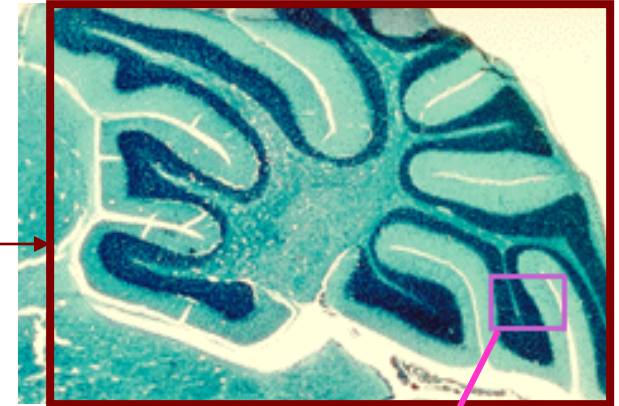


# Η παρεγκεφαλίδα: ανατομική θέση και στρώματα

Mouse Brain: Lateral view



Mouse Cerebellum: Sagittal Section

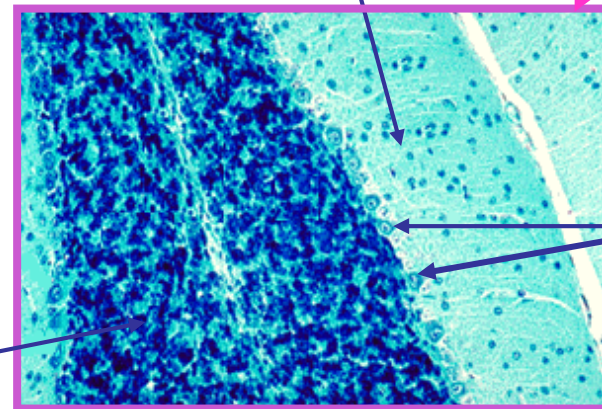


cerebellum

Mouse Brain: Sagittal Section



Molecular cell layer



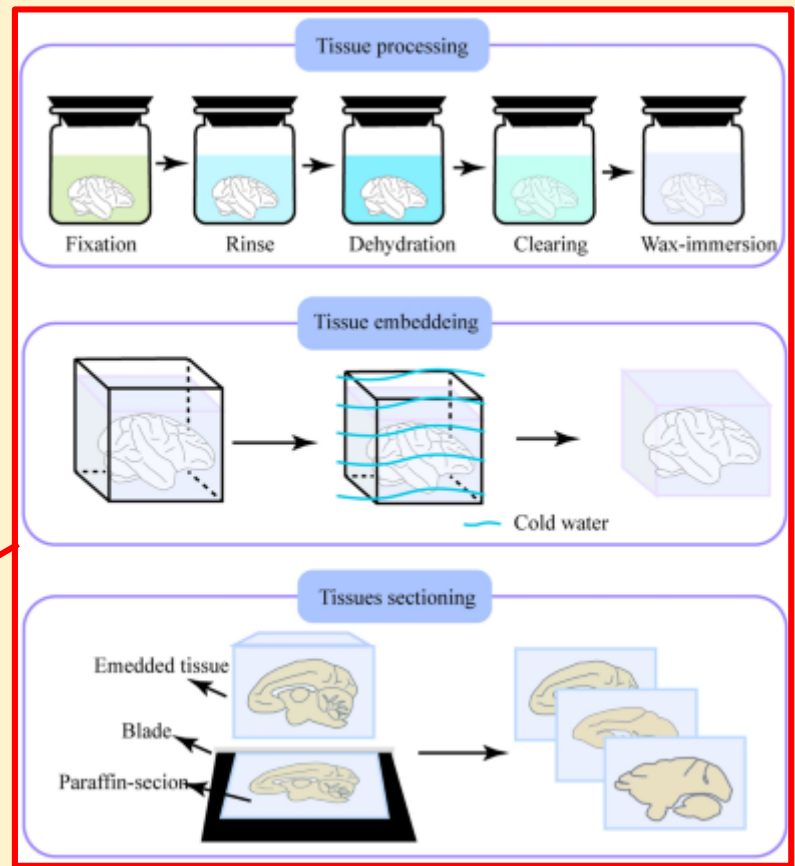
Purkinje cells

Granular cell layer

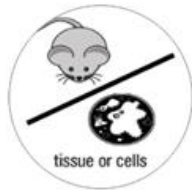
Guoping Feng, ©2008 Endeavors

Developmental Biology Online

# Ανοσοιστοχημεία:



**Step 1:  
Slide Perparation**  
Use freshly prepared  
slides for best results

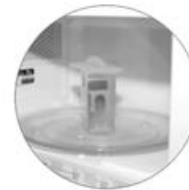


tissue or cells

**Step 2:  
Deparaffinization/  
Rehydrating**  
Completely remove  
paraffin for even staining



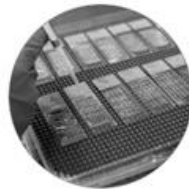
**Step 3:  
Antigen Retrieval**  
Use freshly prepared  
buffer\* and boil in the  
microwave  
*\*Recommended retrieval  
buffer for each antibody is  
indicated on the product  
datasheet*



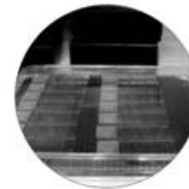
**Step 4:  
Quenching**  
Eliminate endogenous  
peroxidase activity using  
3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (for HRP-based  
detection)



**Step 5:  
Blocking**  
1 hour at room  
temperature in TBST/5%  
normal goat serum (NGS)

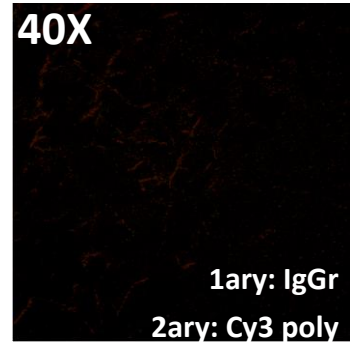
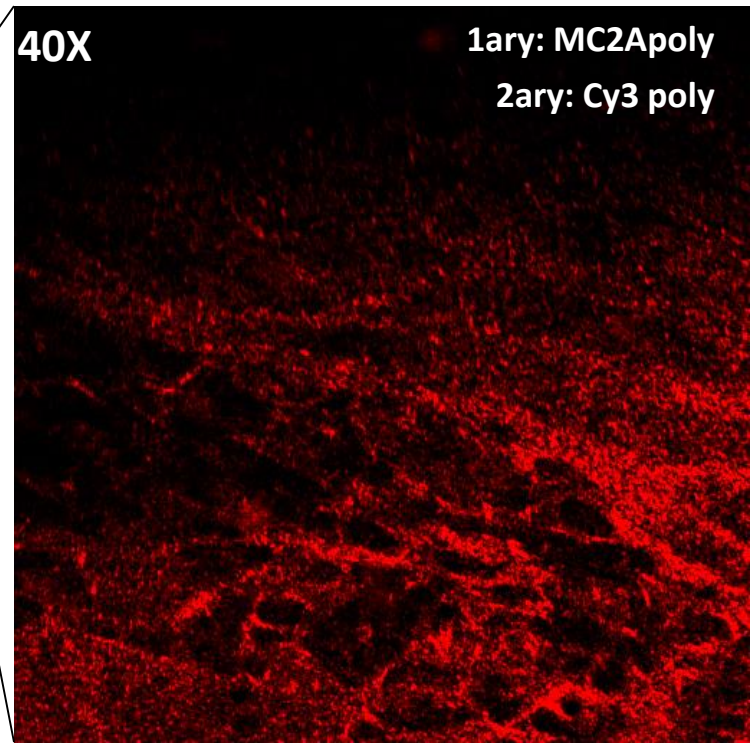
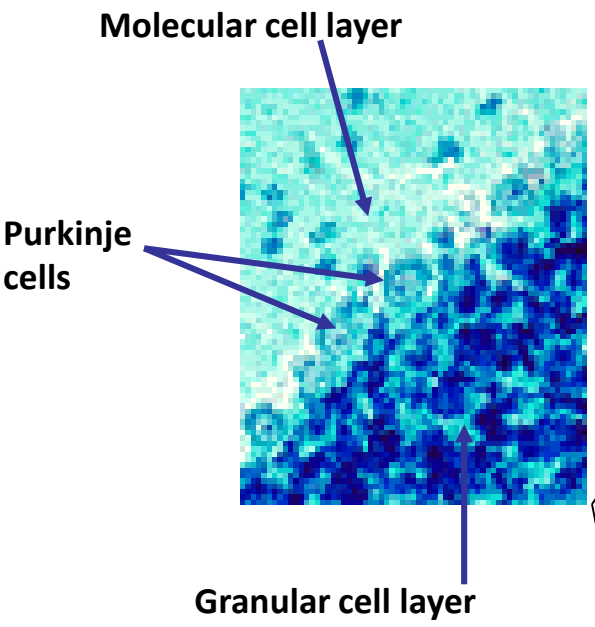


**Step 6:  
Primary Antibody  
Incubation**  
Overnight at 4°C using  
SignalStain® Antibody  
Diluent or TBST/5% NGS  
as recommended on the  
product datasheet



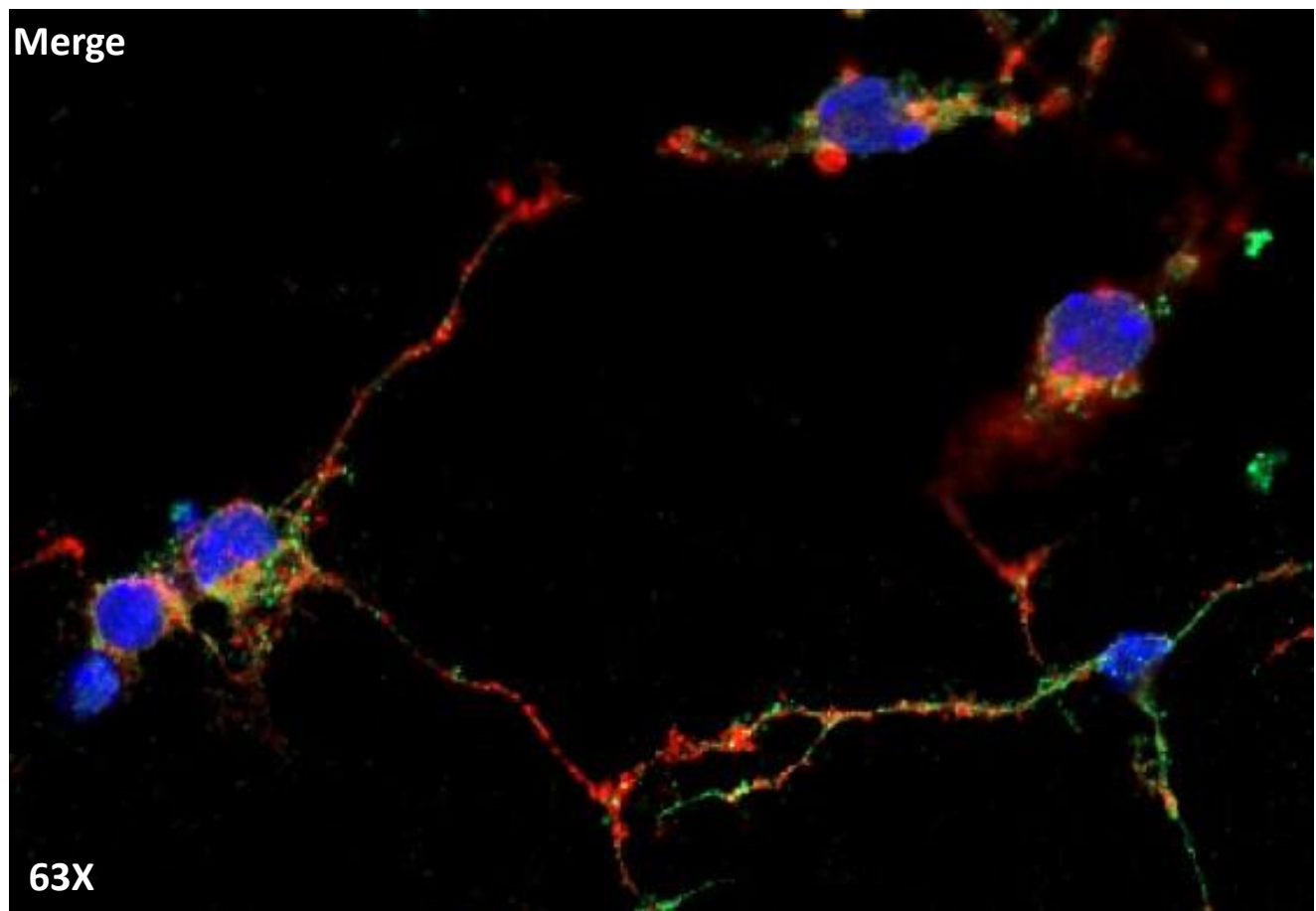
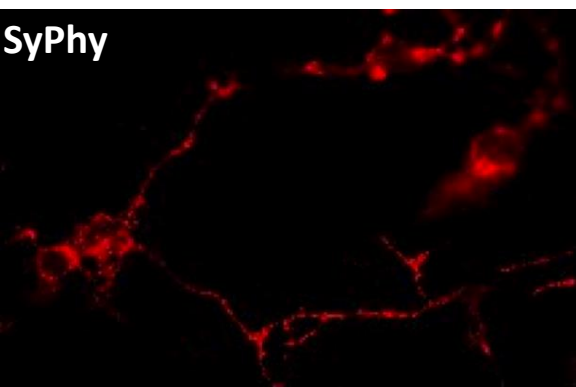
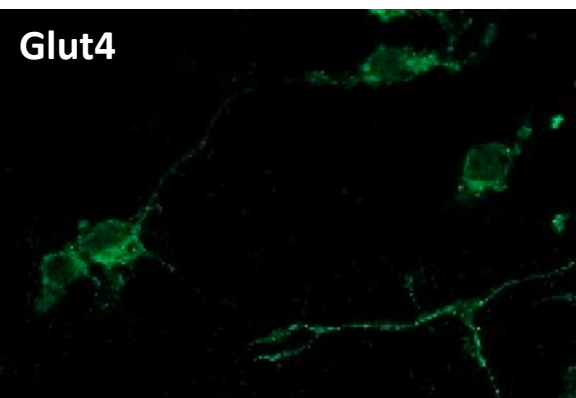
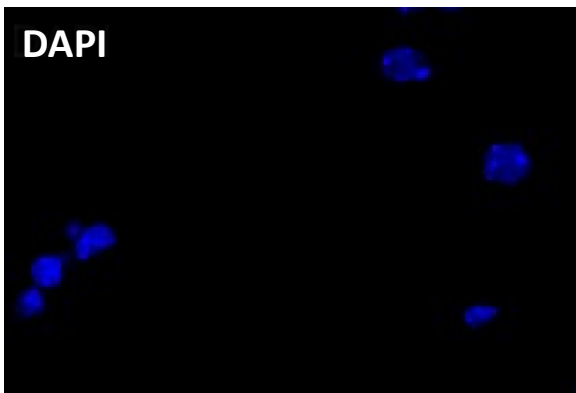
i.e. **Glut4**

# Ο Glut4 εκφράζεται στο granular layer της παρεγκεφαλίδας ενήλικου ποντικού: Ανοσοιστοχημεία





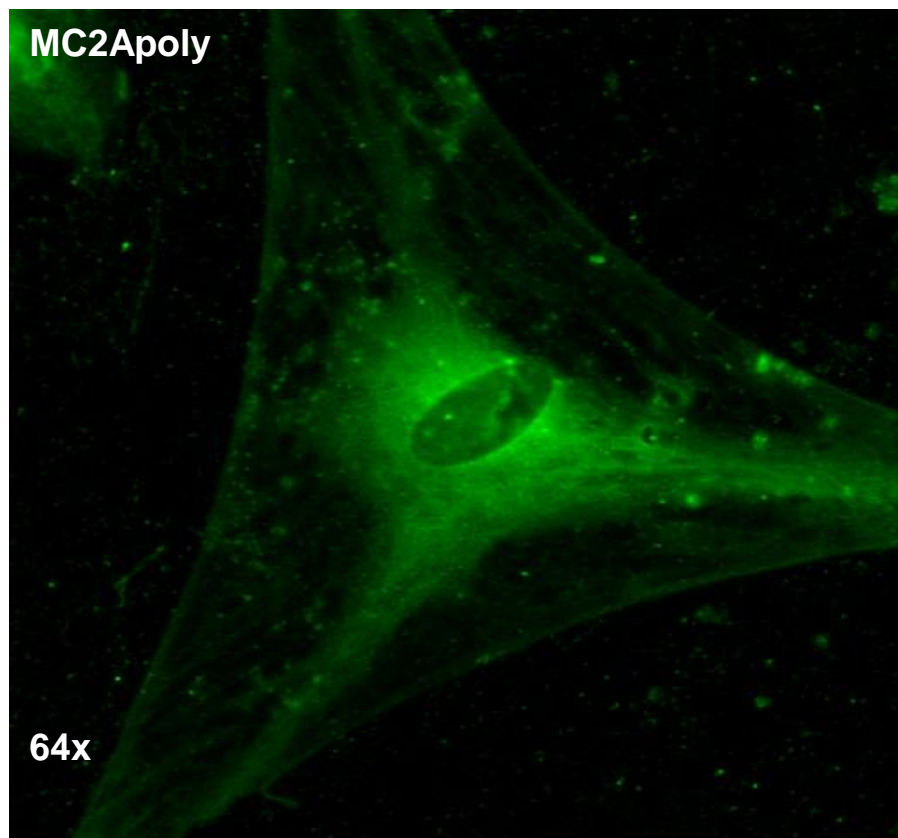
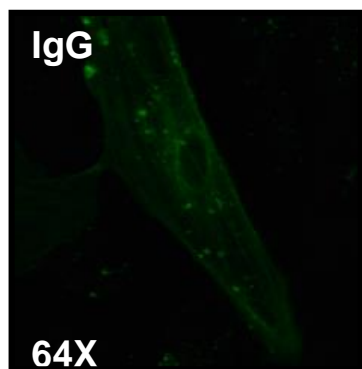
# Ο Glut4 εκφράζεται σε πρωτογενείς παρεγκεφαλιδικούς νευρώνες: Ανοσοκυτταροχημεία



**Πού στον παρεγκεφαλιδικό νευρώνα βρίσκεται ο  
Glut4 σε basal συνθήκες;**



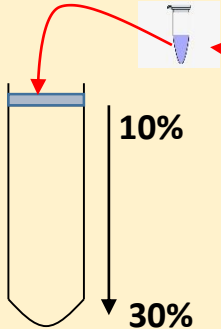
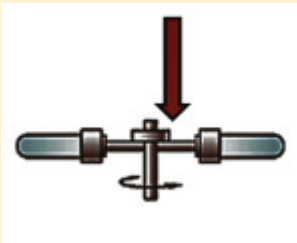
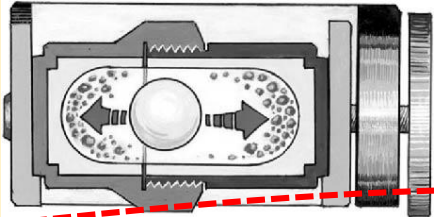
Σε basal συνθήκες ο Glut4 βρίσκεται γύρω από τον πυρήνα του νευρώνα παρεγκεφαλίδας.



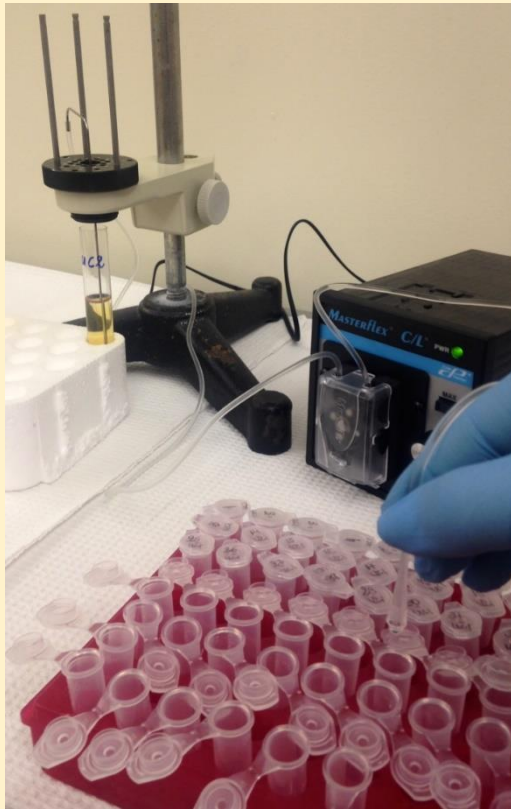
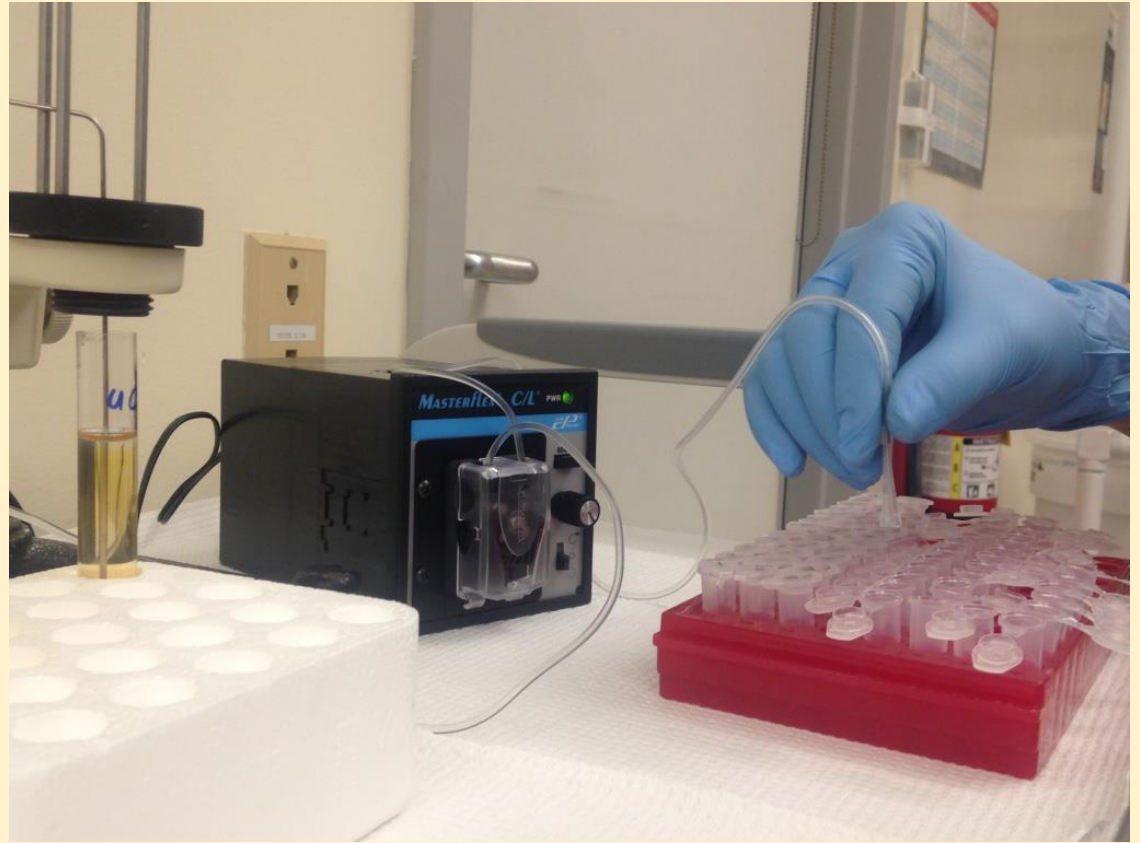
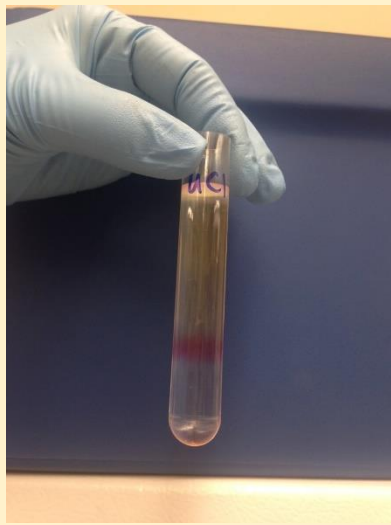
**Σε τι είδους/ποιο υποκυτταρικό διαμέρισμα βρίσκεται ο Glut4 στους παρεγκεφαλιδικούς νευρώνες;**



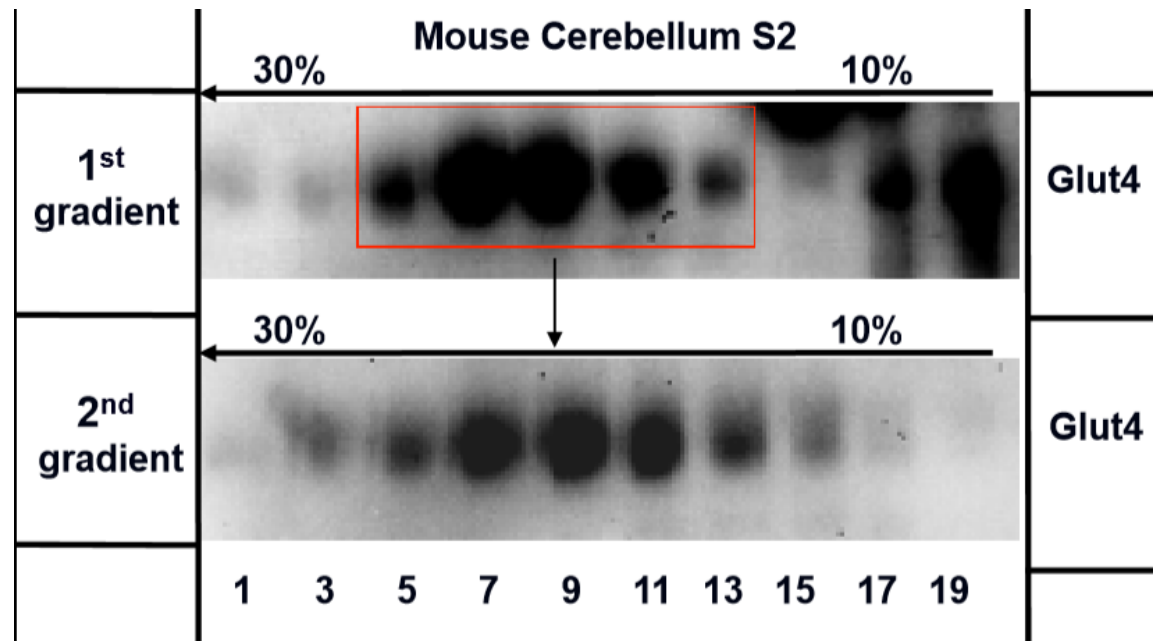
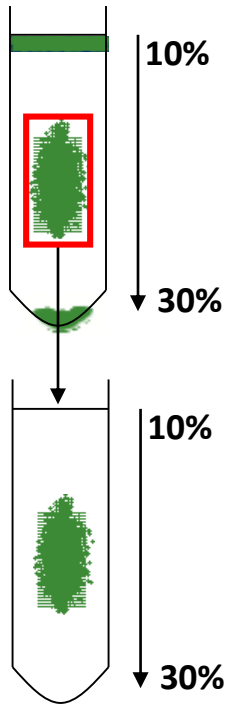
# Sub-cellular fractionation







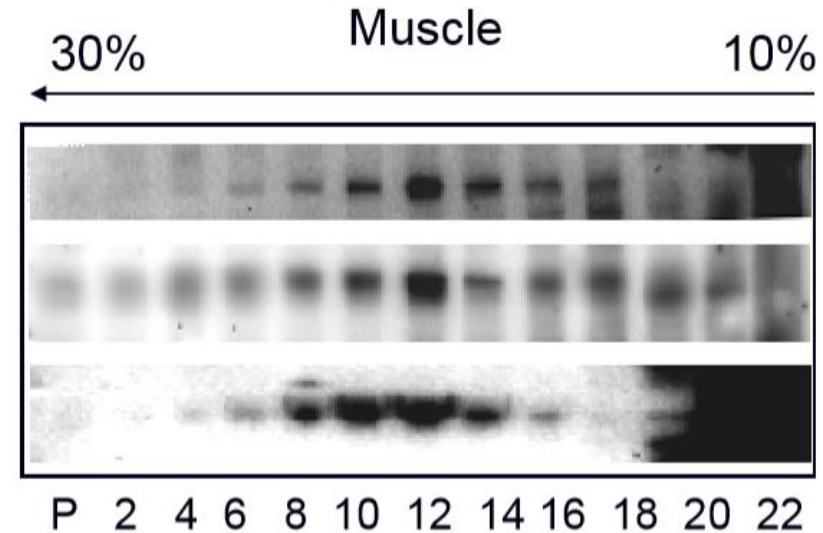
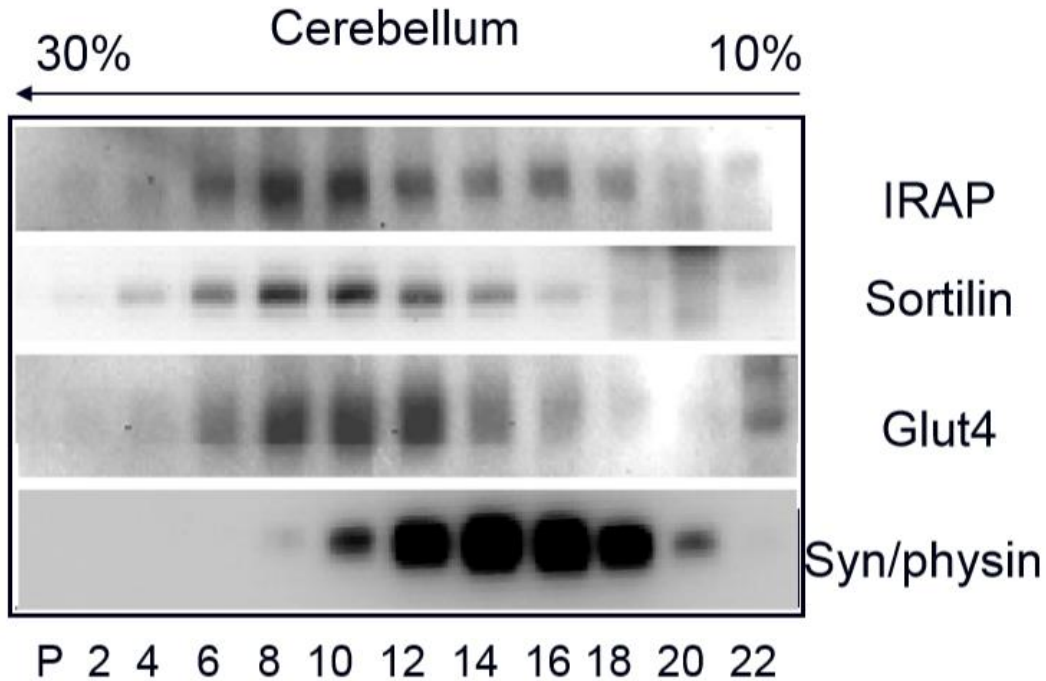
# Ο Glut4 βρίσκεται σε buoyant κυστίδια στους παρεγκεφαλιδικούς νευρώνες (GCVs)



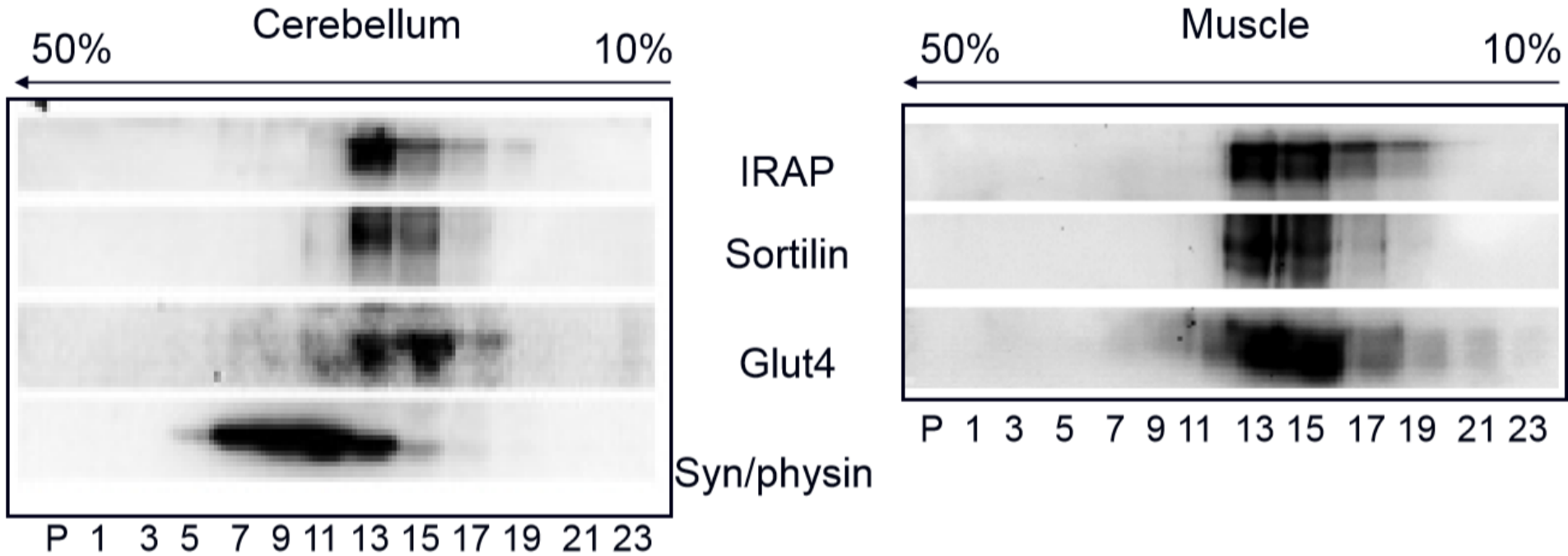
**Ποια είναι τα σχετικά φυσικά χαρακτηριστικά των παρεγκεφαλικών GCV σε σχέση με τα περιφερειακά GSV;**

**Είναι αυτά τα κυστίδια ξεχωριστός πληθυσμός από τα συναπτικά κυστίδια;**

# Τα παρεγκεφαλιδικά GCVs και τα μυϊκά GSVs έχουν την ίδια sedimentation coefficient.



# Τα παρεγκεφαλιδικά GCVs και τα μυϊκά GSVs έχουν την ίδια πικνότητα

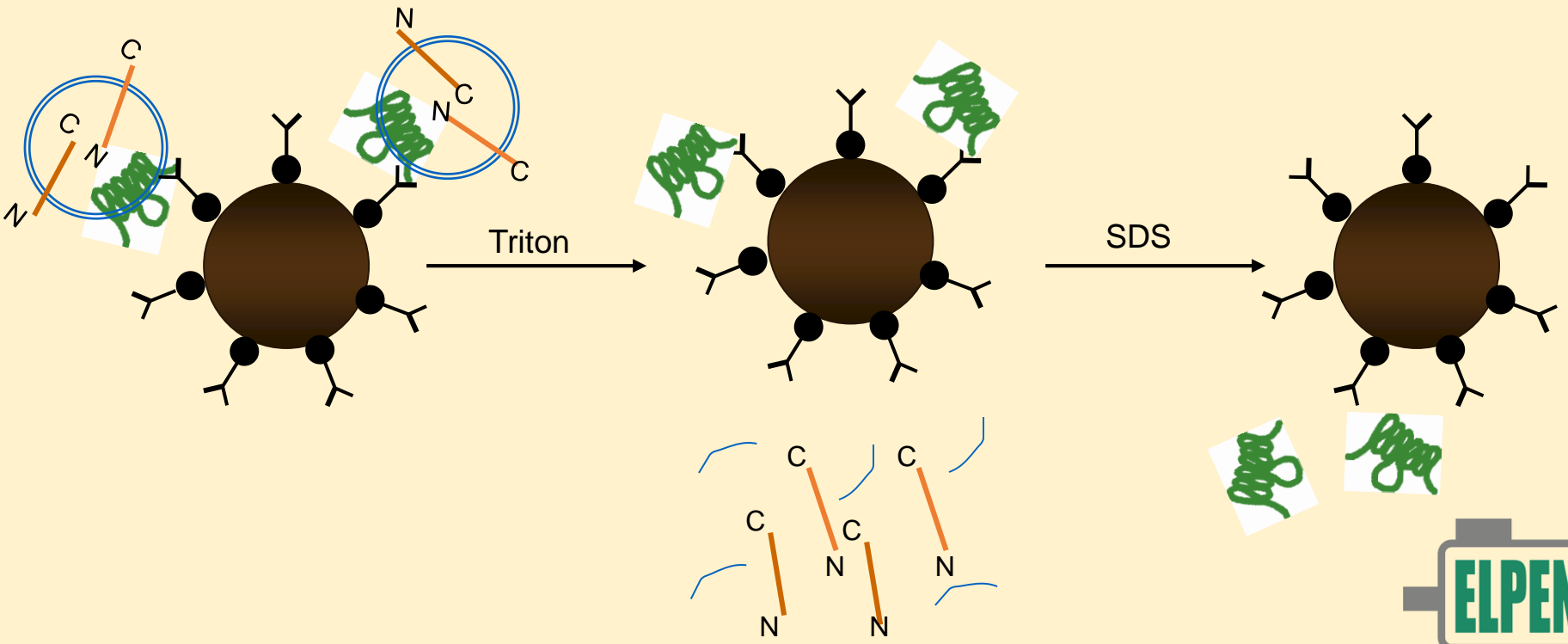
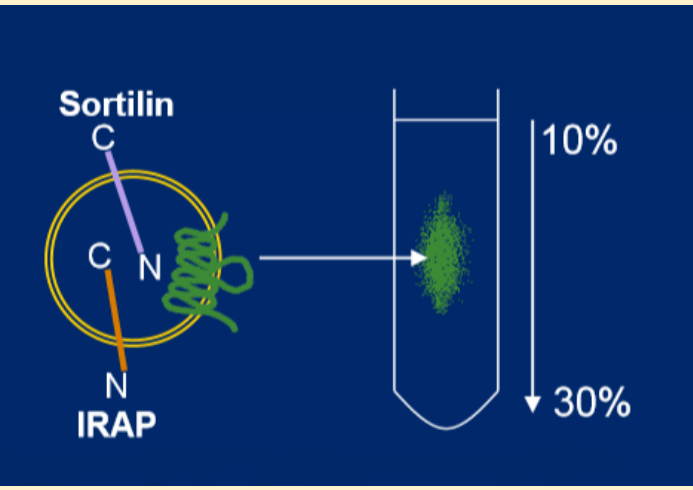




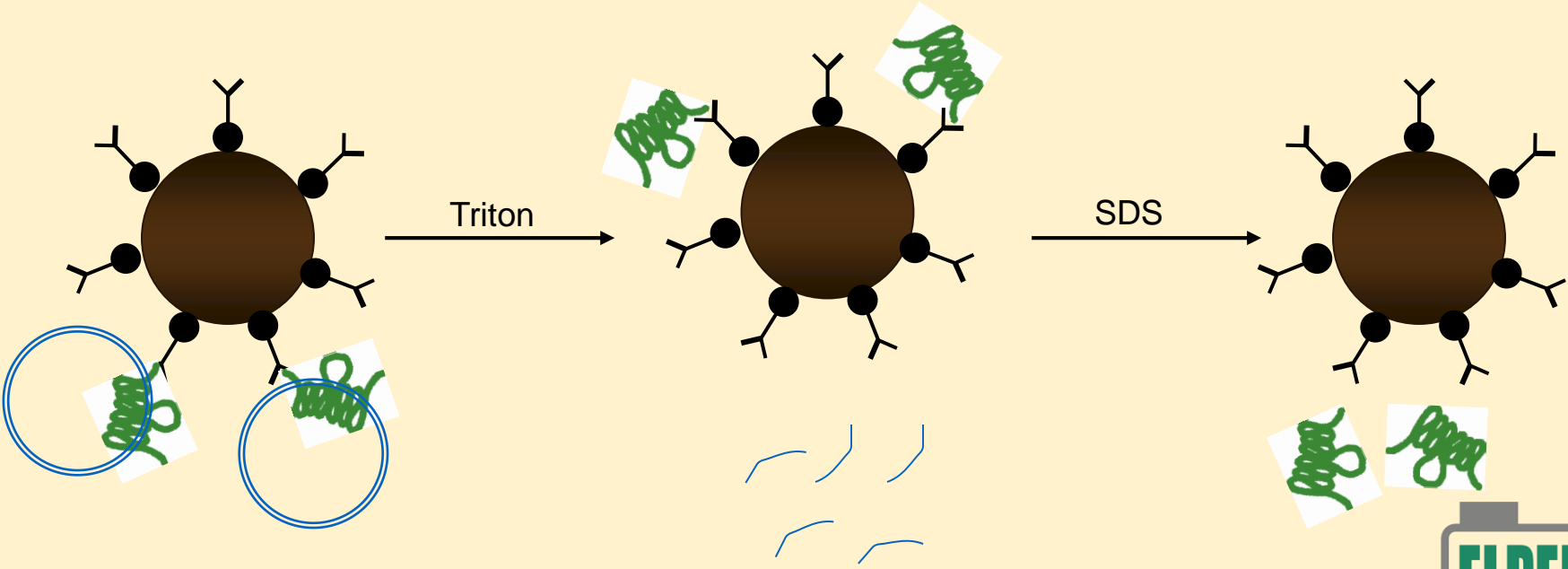
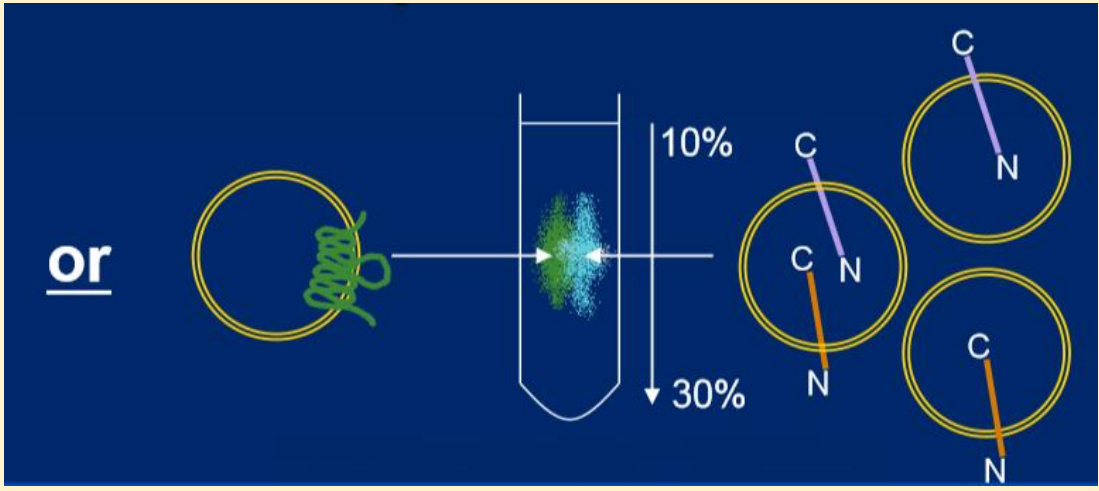
**Ο Glut4, η IRAP και η Sortilin βρίσκονται στο ίδιο κυστίδιο;**



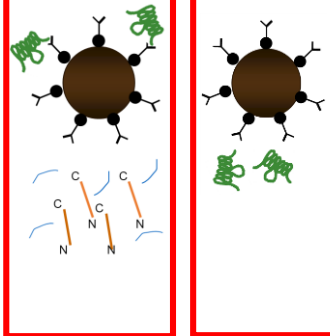
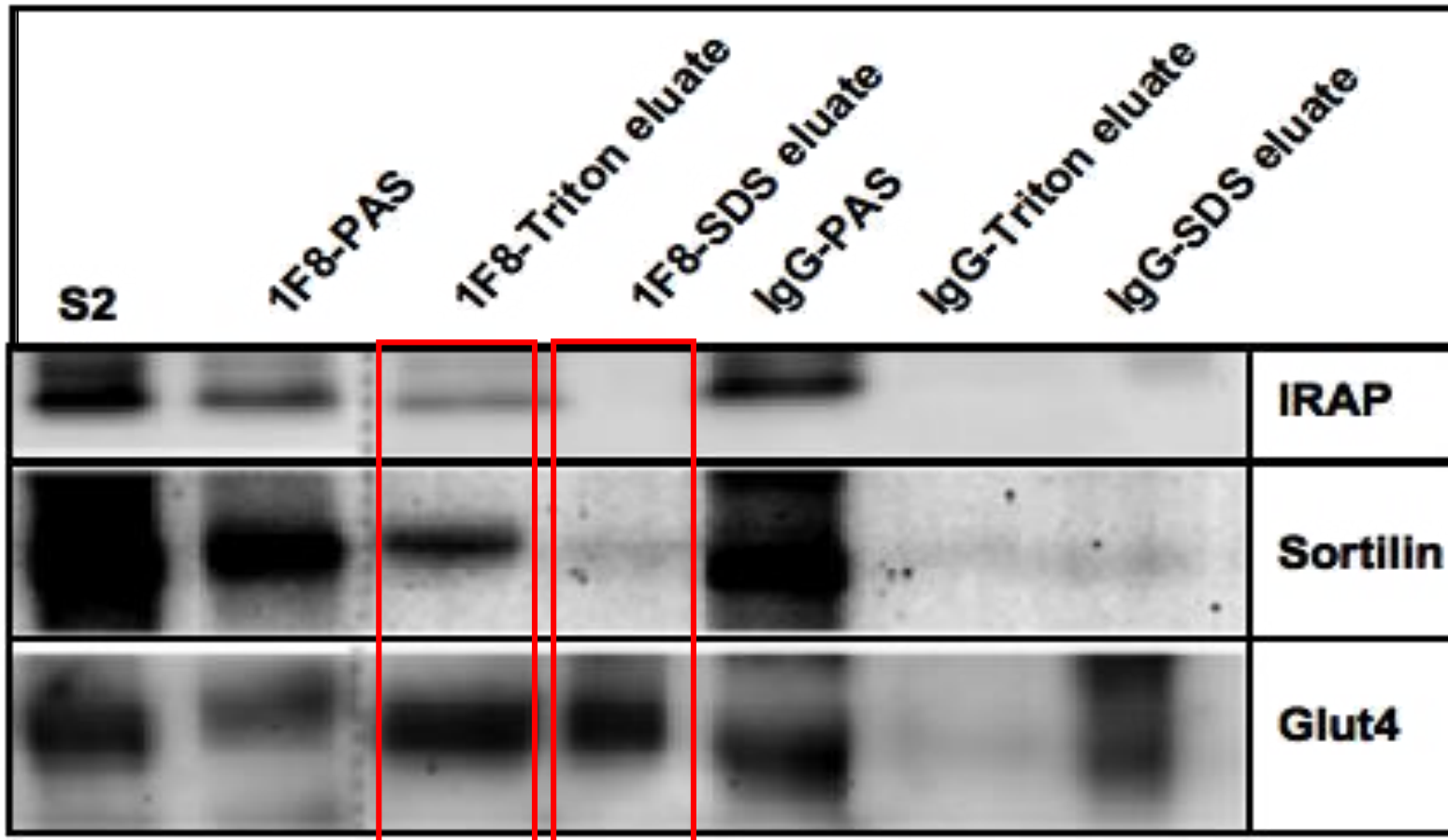
# Immunoaddorption



# Immunoaddorption



# Όλα τα γνωστά συστατικά των GSVs συνυπάρχουν με τον Glut4 στα GCVs της παρεγκεφαλίδας: Immunoaddorption



# Πρώτα συμπεράσματα

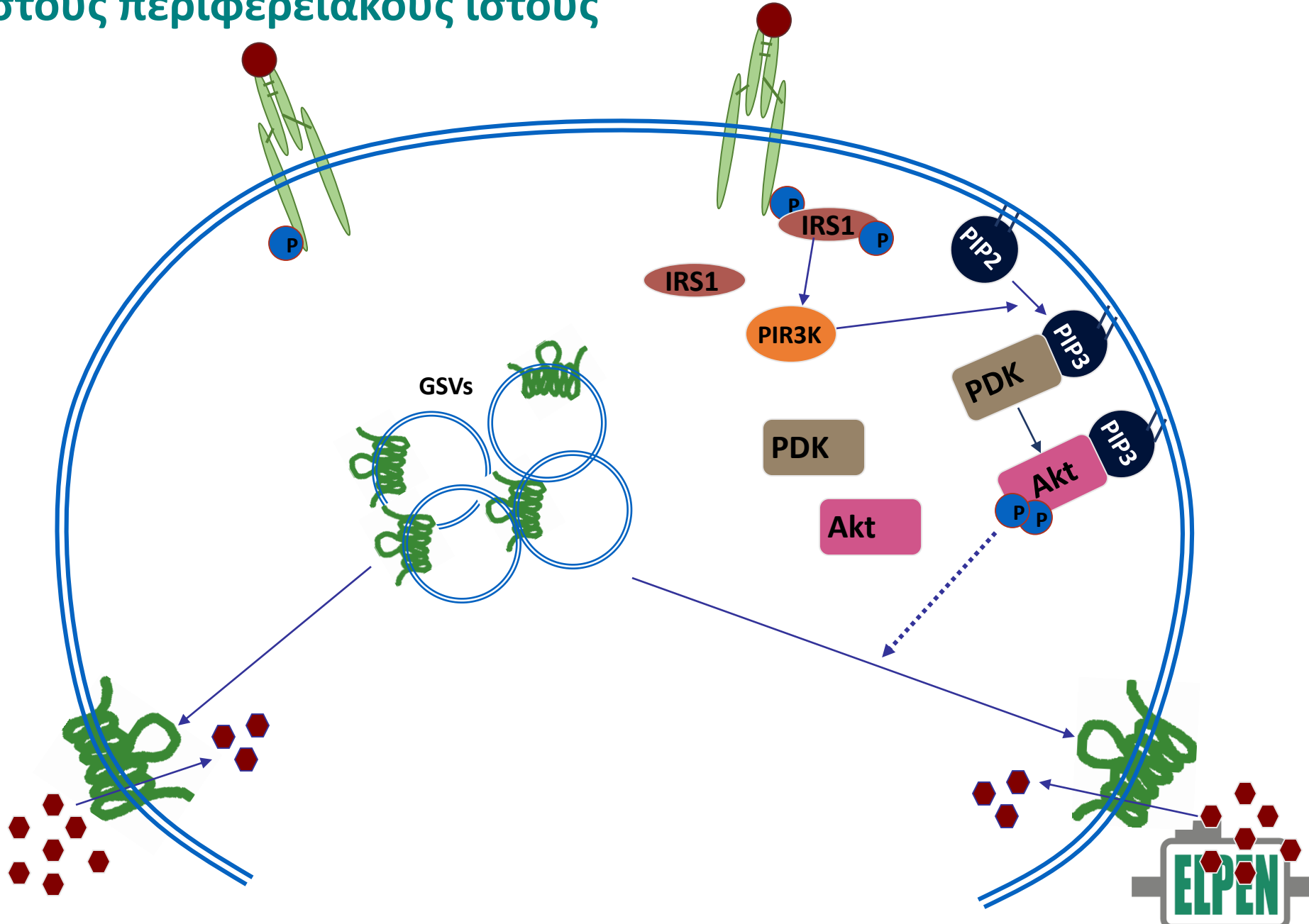
- Ο **Glut4** εκφράζεται στο **granular layer** του φλοιού παρεγκεφαλίδας ποντικού.
- Αυτή η **έκφραση** είναι εμφανής μεταξύ **6<sup>ης</sup> και 9<sup>ης</sup>** ημέρας μετά τη γέννηση.
- Σε **basal συνθήκες** βρίσκεται ενδοκυτταρικά, **γύρω από τον πυρήνα**.
- Ο ενδοκυτταρικός **Glut4** βρίσκεται σε **κυστίδια(GCVs)** με παρόμοια φυσικά χαρακτηριστικά με αυτά των περιφερικών **GSV**.
- Αυτός ο **νέος πληθυσμός νευρωνικών κυστιδίων** διαφέρει από τα συναπτικά κυστίδια.



Υπάρχουν. Αντιδρούν με τον ίδιο τρόπο;



# Διέγερση: Σηματοδότηση ινσουλίνης και πρόσληψη γλυκόζης στους περιφερειακούς ιστούς

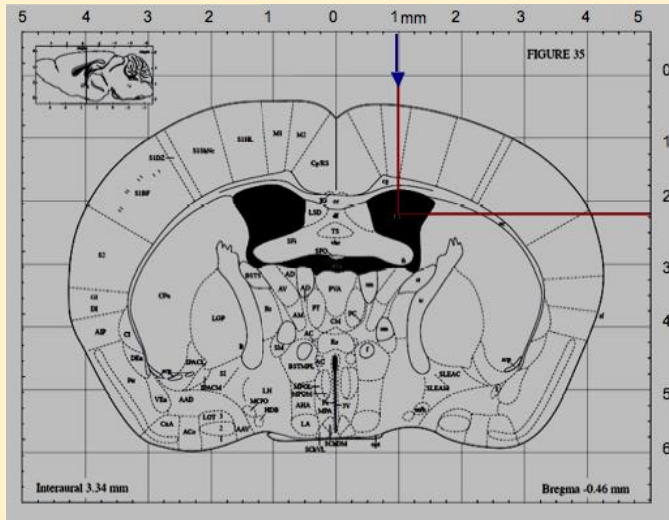


**Μπορεί η ινσουλίνη να ξεκινήσει σηματοδότηση στην  
παρεγκεφαλίδα;**

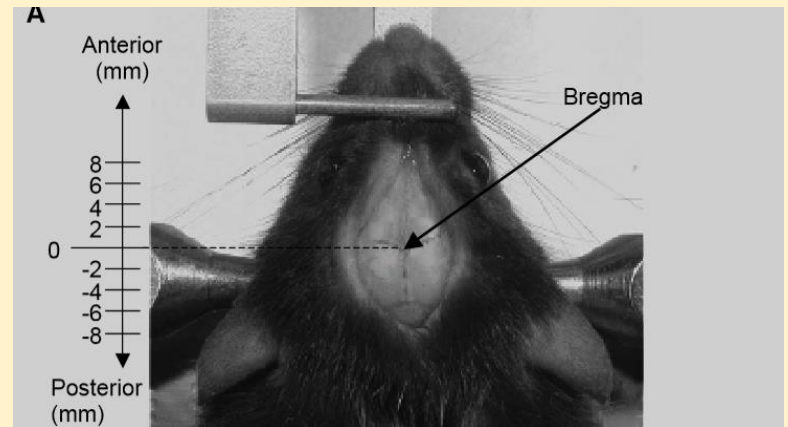
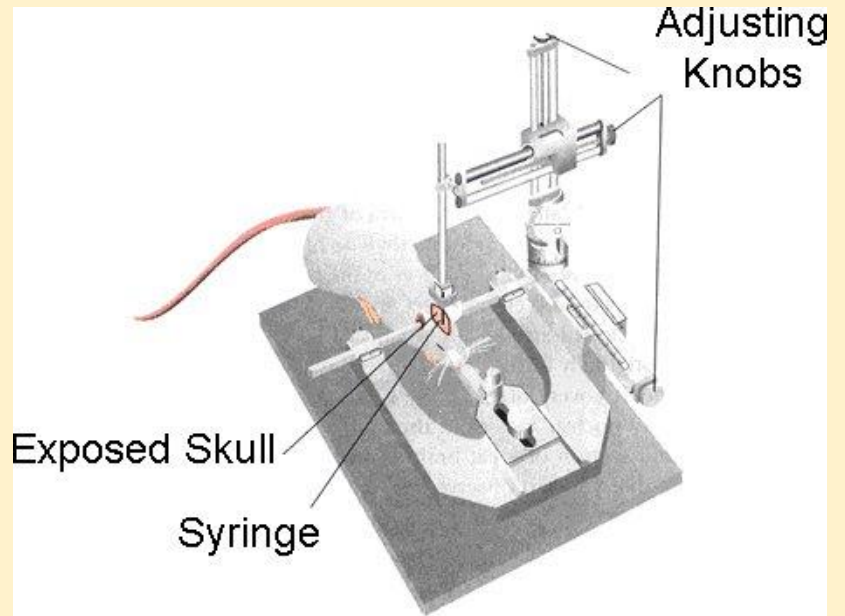
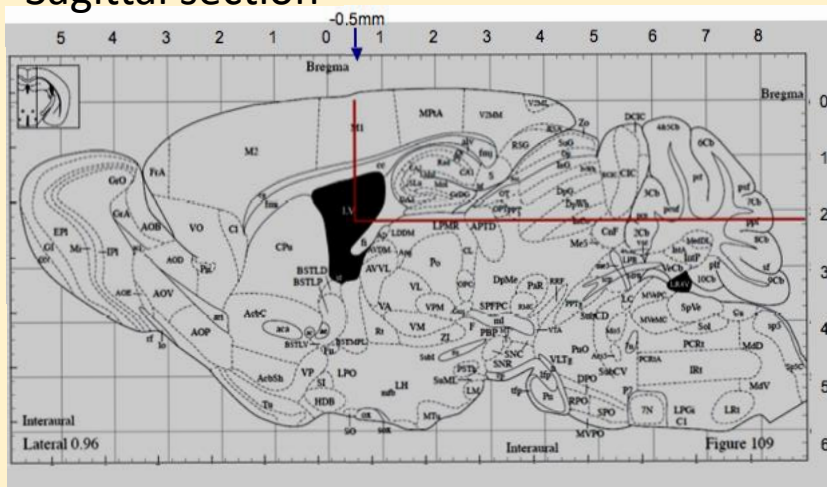


# Intracerebroventricular injections

## Coronal section

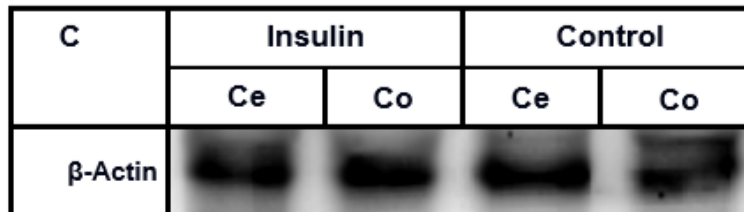
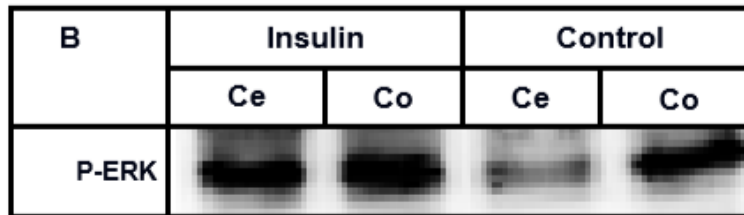
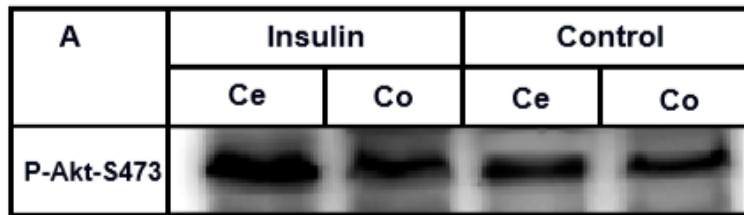


## Sagittal section



[K. Franklin, Paxinos, G., 1997]

Η ινσουλίνη που χορηγείται ICV μπορεί να ξεκινήσει σηματοδότηση στην παρεγκεφαλίδα του ποντικού.

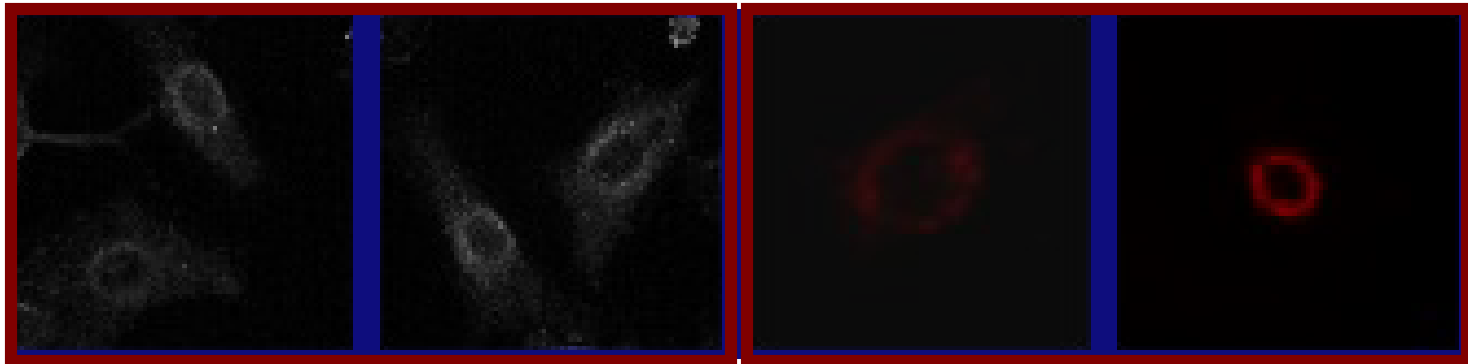




**Μπορεί η σηματοδότηση ινσουλίνης να προκαλέσει την μετακίνηση των GSVs στην κυτταρική μεμβράνη των νευρώνων της παρεγκεφαλίδας;**

# Τα GCVs της παρεγκεφαλίδας μετακινούνται στην κυτταρική μεμβράνη μετά από σηματοδότηση ινσουλίνης *in vitro*: Ανοσοκυτταροχημεία

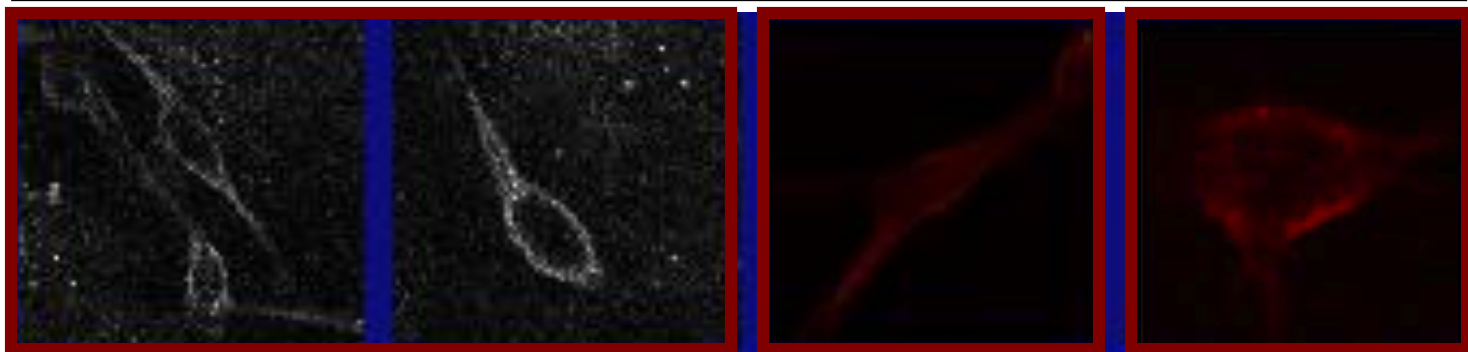
- Insulin



C20 & Cy2

MC2A & Cy3

+ Insulin



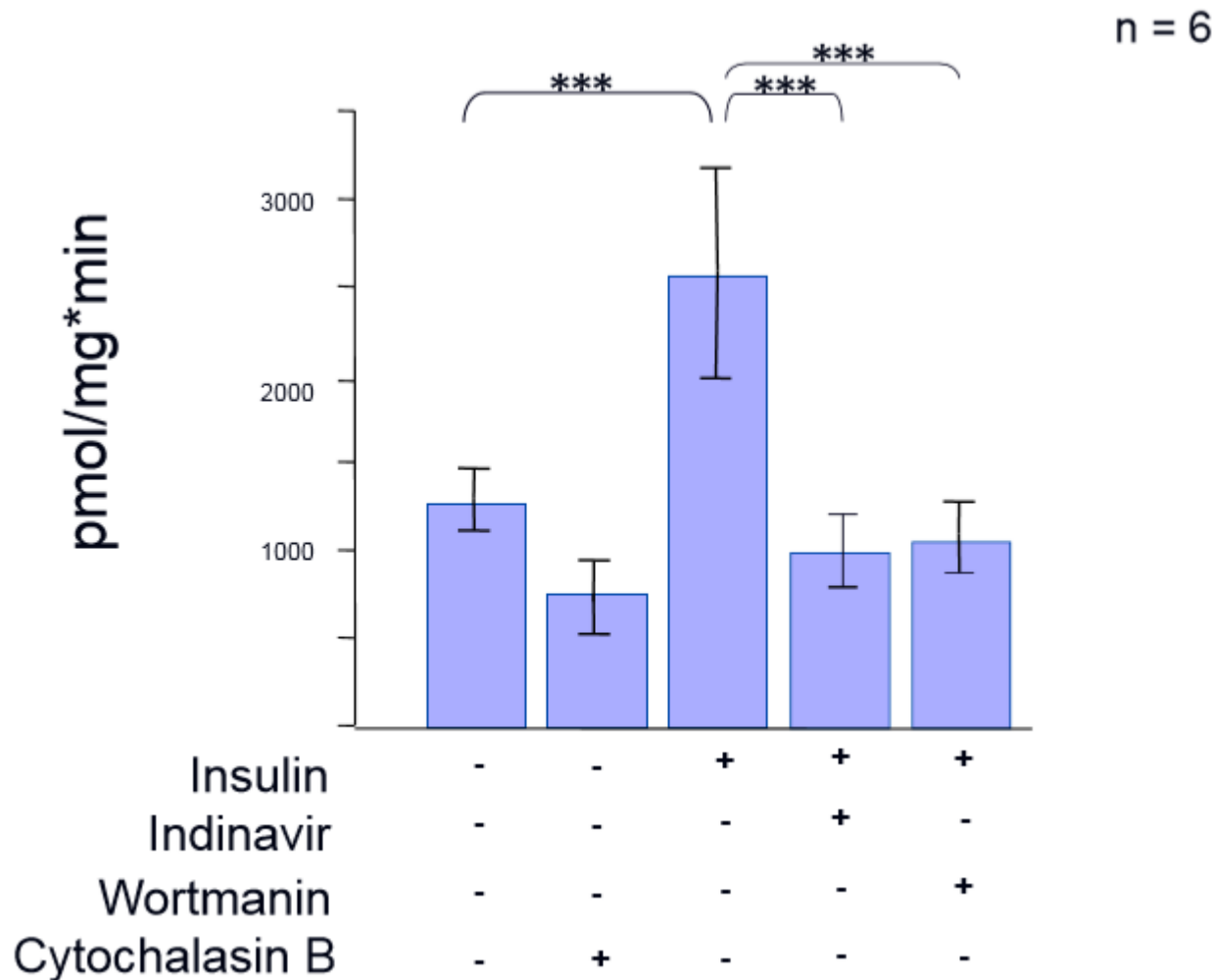
C20 & Cy2

MC2A & Cy3

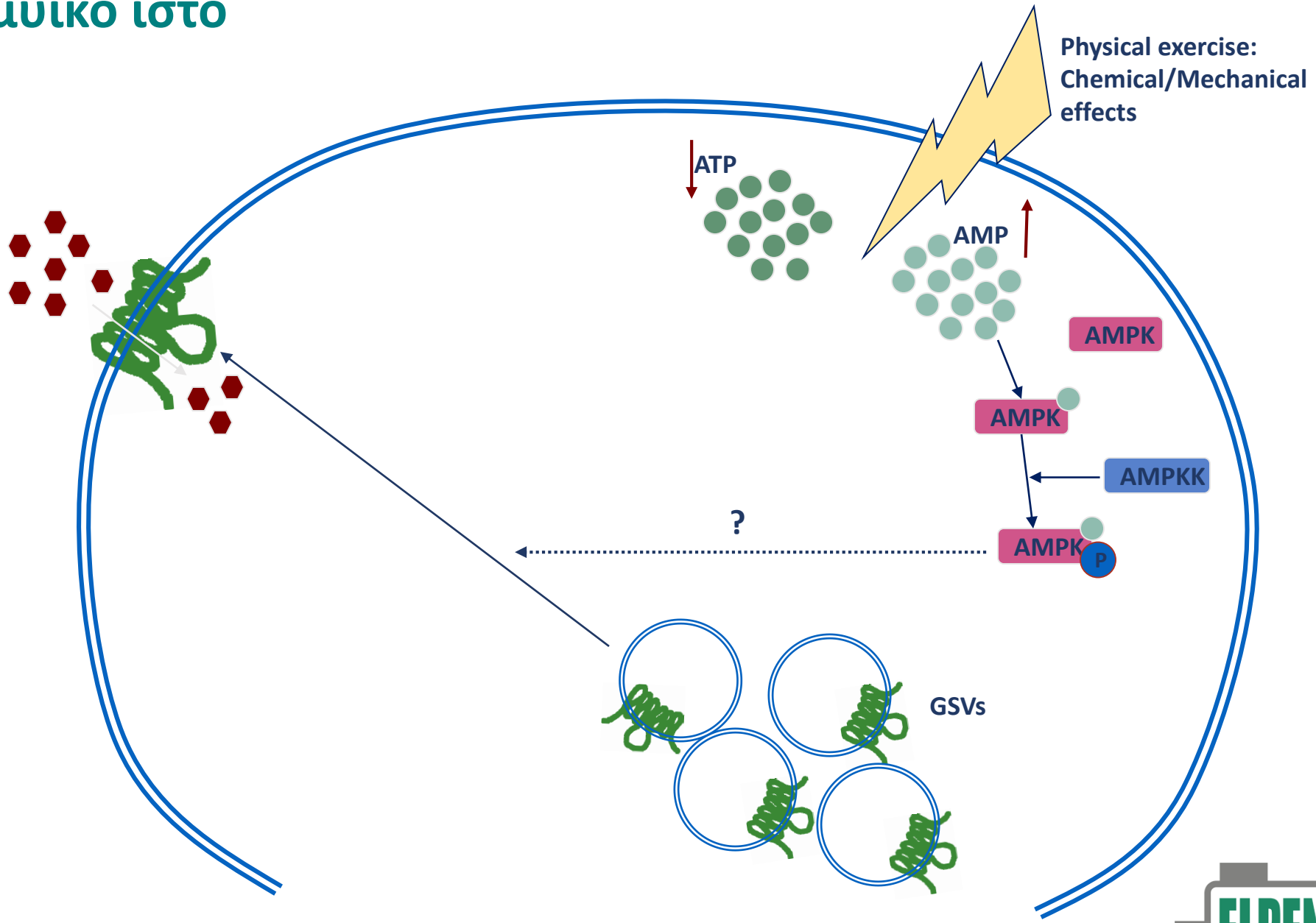
**Συνοδεύεται αυτή η μετακίνηση από αύξηση στην απορρόφηση γλυκόζης από τους νευρώνες;**



# Η απορρόφηση γλυκόζης αυξάνει από την σηματοδότηση ινσουλίνης *in vitro*: 3H-Deoxy-D-Glucose uptake assay



# Μυϊκός τόνος (άσκηση) και απορρόφηση γλυκόζης στον μυϊκό ιστό



**Μπορεί η άσκηση να προκαλέσει την ενεργοποίηση της AMPK και της σηματοδοτικής οδού της στους νευρώνες της παρεγκεφαλίδας;**

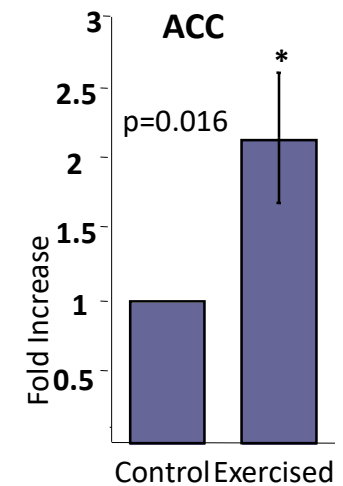
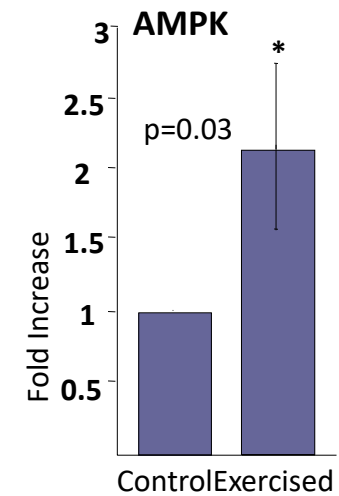
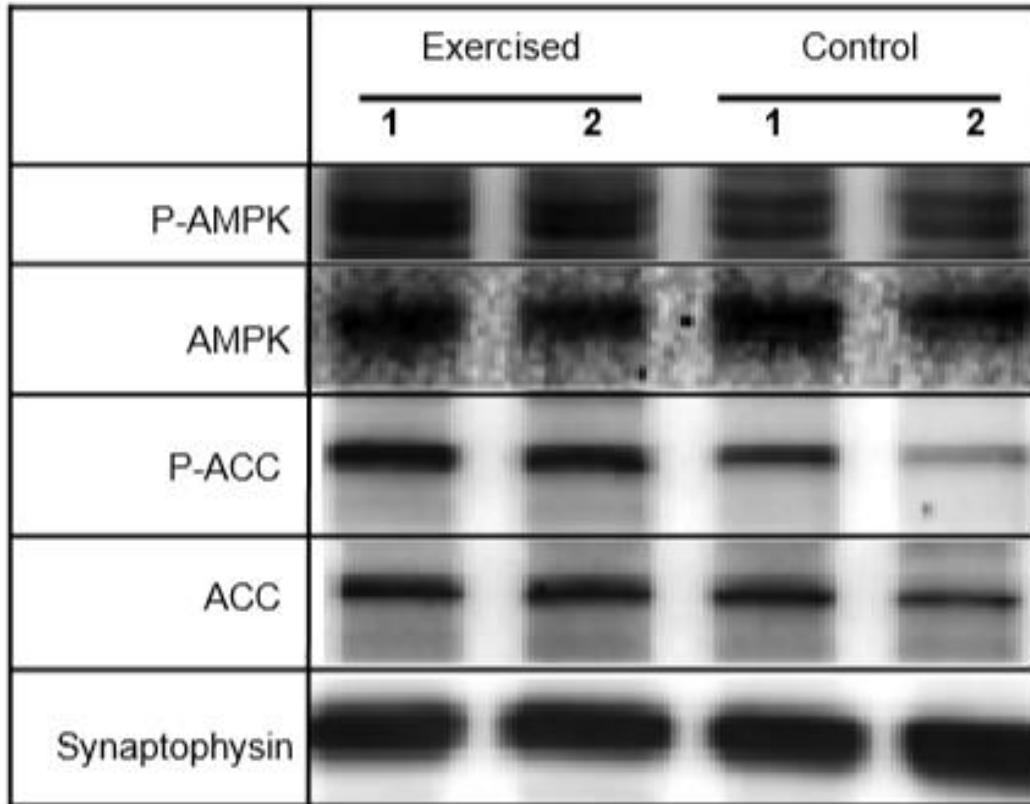




# IACUC approved protocol



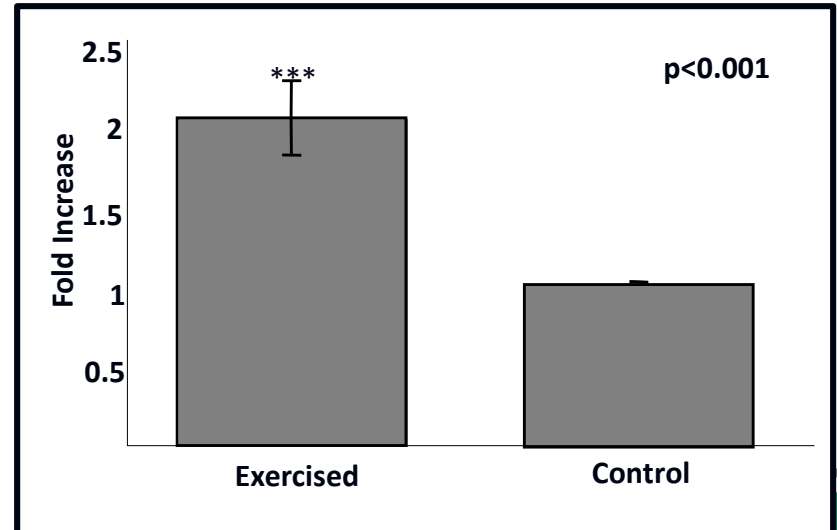
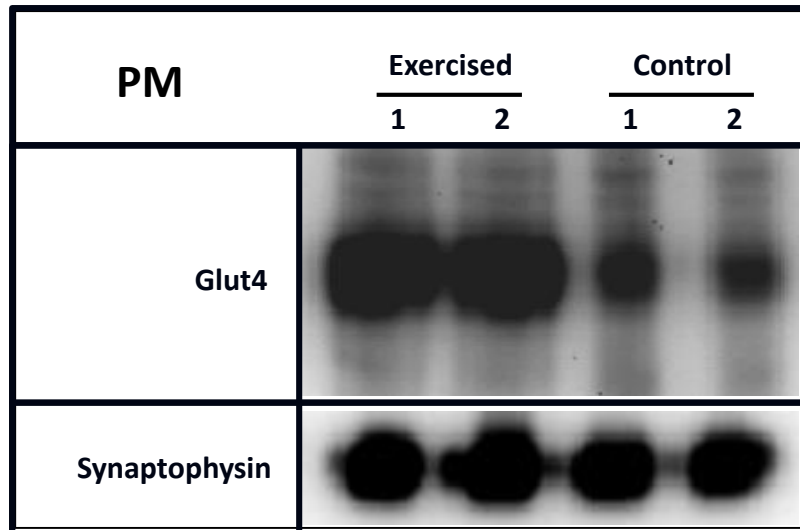
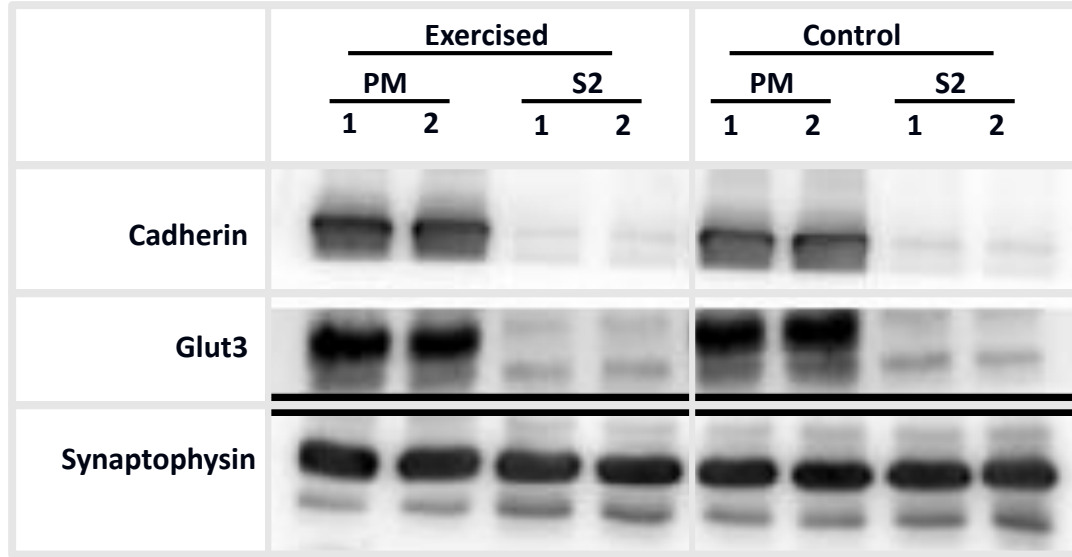
# Η άσκηση ενεργοποιεί την AMPK και την ACC στην παρεγκεφαλίδα



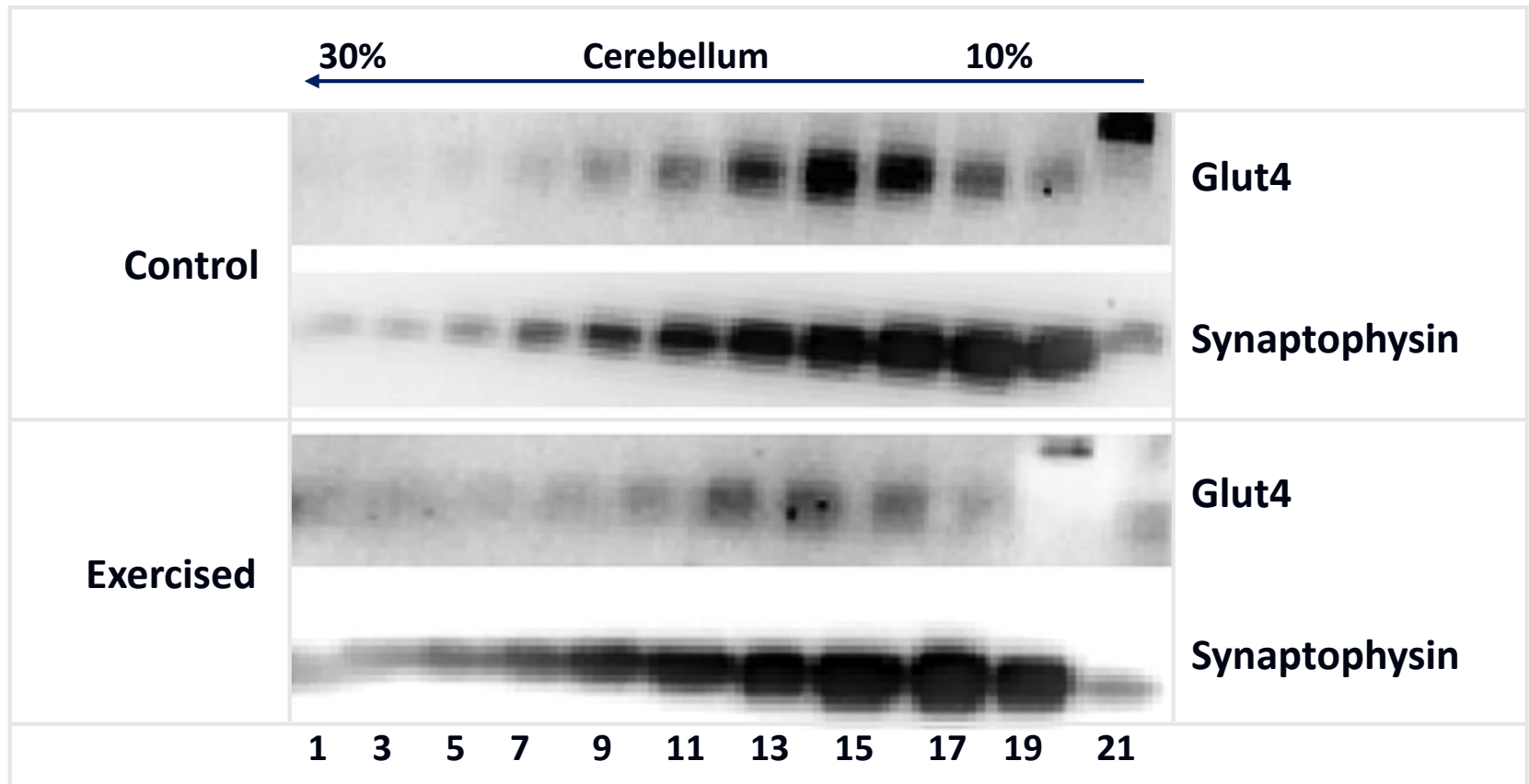
**Μπορεί η άσκηση να προκαλέσει την μετακίνηση των GCVs στην κυτταρική μεμβράνη στους νευρώνες της παρεγκεφαλίδας;**



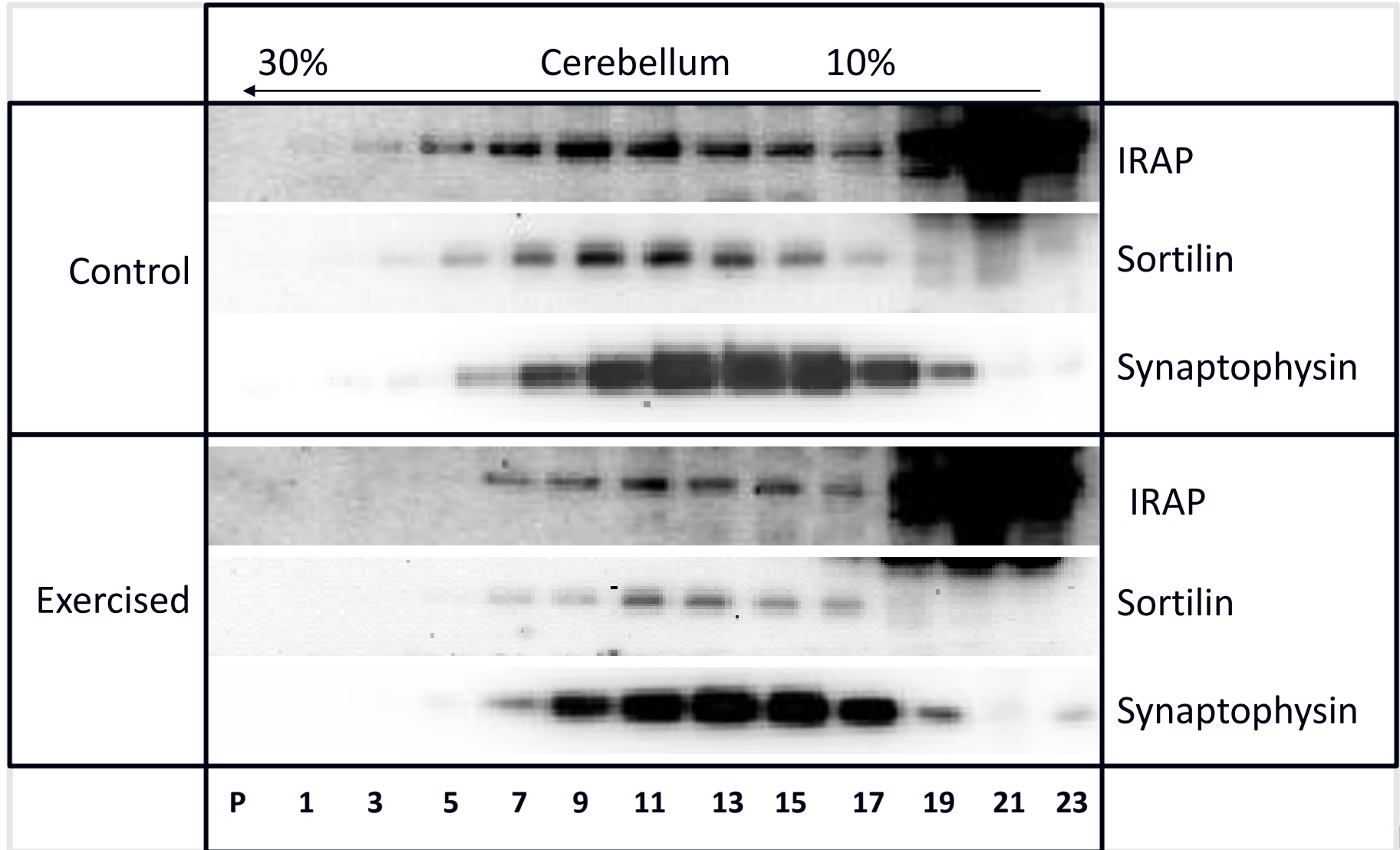
# Τα GCVs της παρεγκεφαλίδας μετακινούνται στην κυτταρική μεμβράνη κατά τη σωματική άσκηση: Western blot analysis



# Τα GCVs της παρεγκεφαλίδας μειώνονται στο κυτταρόπλασμα των νευρώνων κατά τη σωματική άσκηση: Sucrose velocity gradient



# Τα GCVs της παρεγκεφαλίδας μειώνονται στο κυτταρόπλασμα των νευρώνων κατά τη σωματική άσκηση: Sucrose velocity gradient



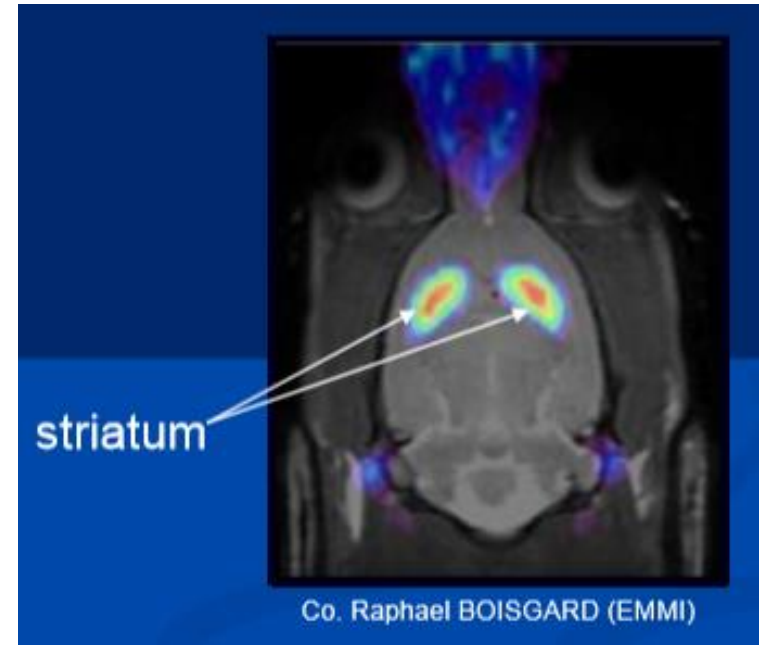


**Μπορεί η άσκηση να αυξήσει την απορρόφηση  
γλυκόζης στην παρεγκεφαλίδα;**



# Το ραβδωτό σώμα: σημείο αναφοράς για την basal glucose uptake:

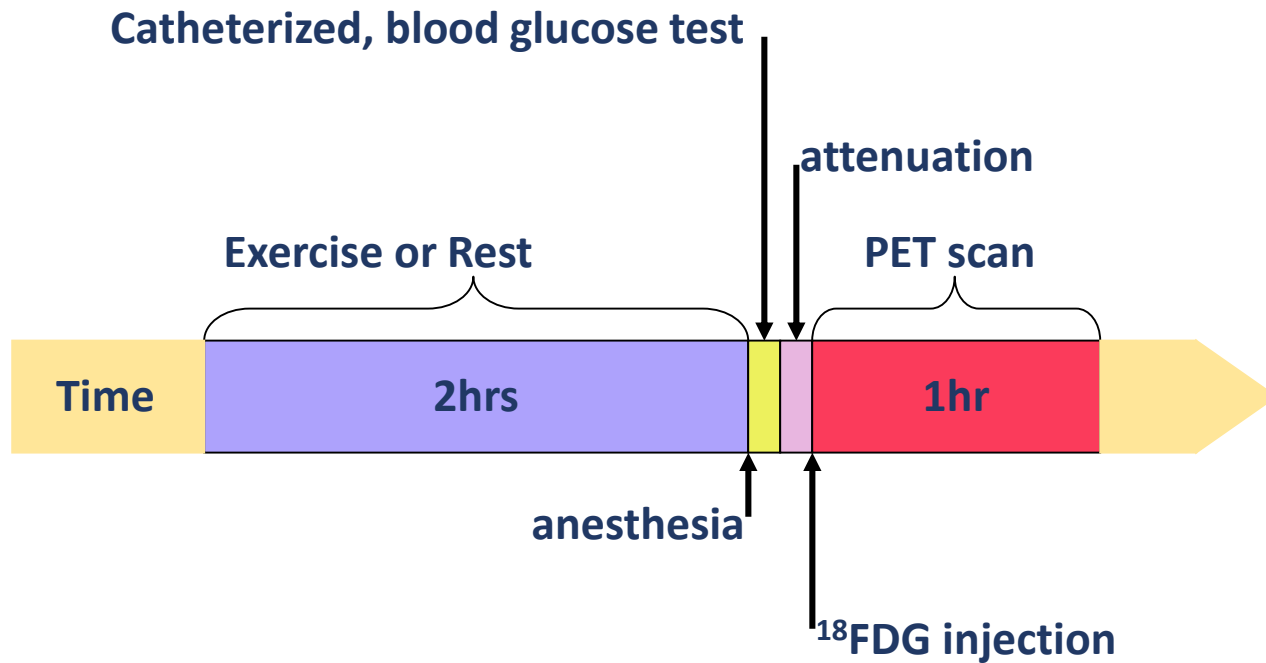
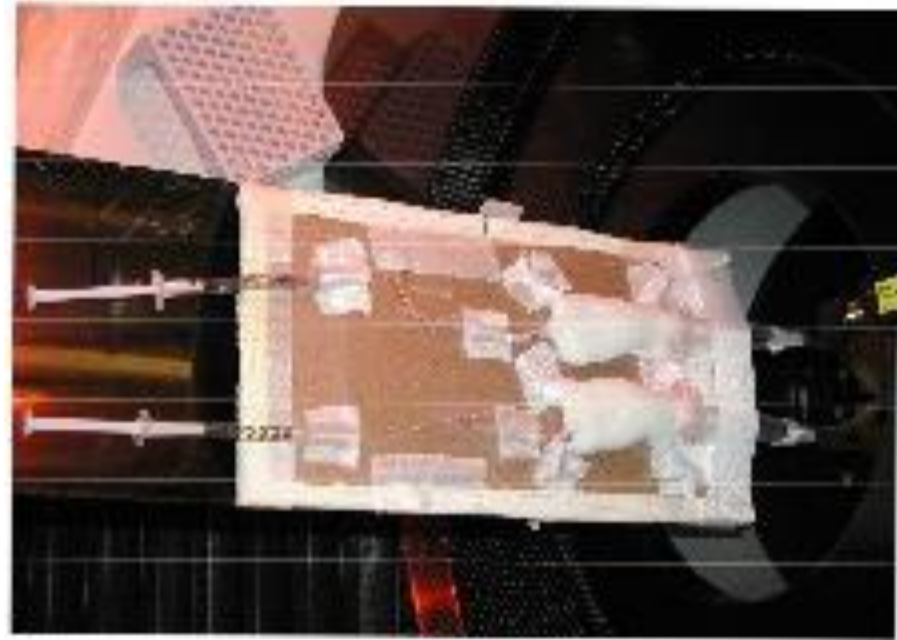
- It serves as a common PET-scan control due to minimum fluctuations in glucose uptake.



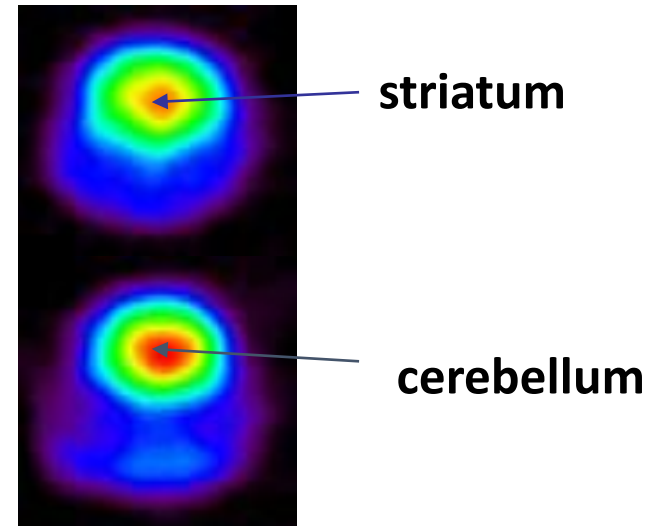
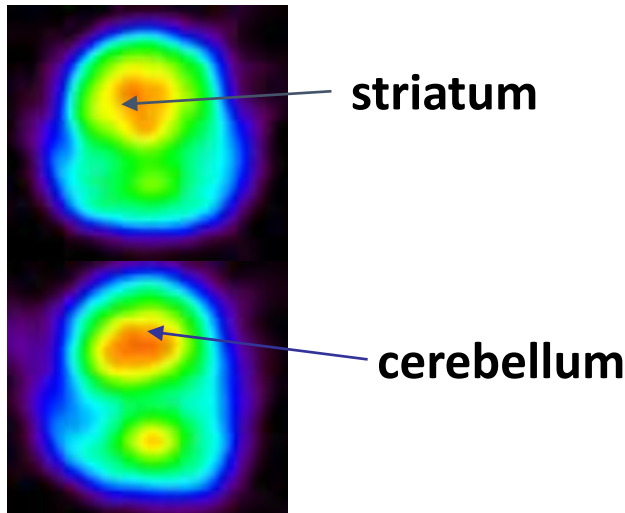
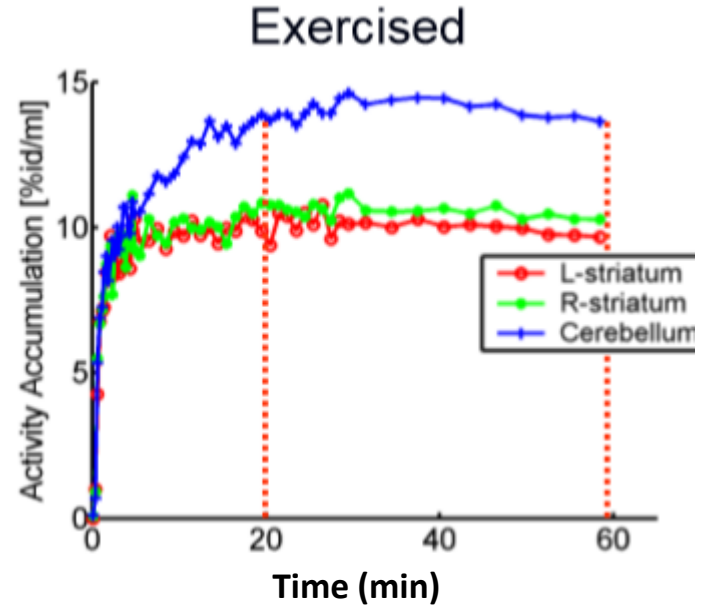
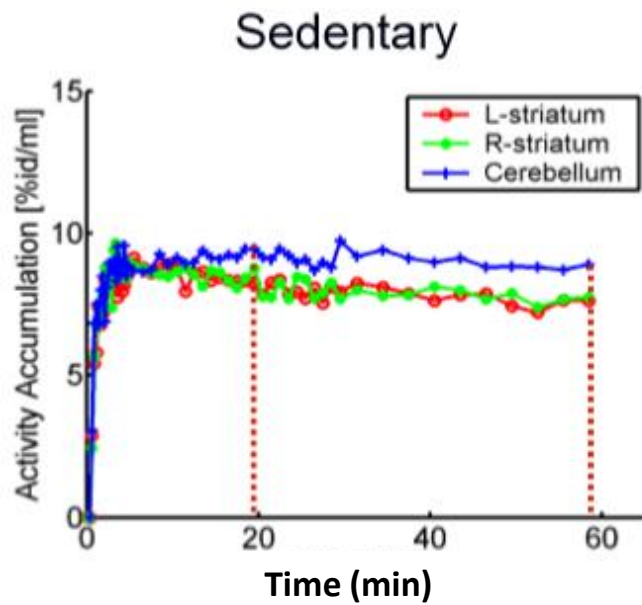
- Western blot analysis shows no Glut4 expression in striatum homogenate.

| Cerebellum | Striatum | Muscle |               |
|------------|----------|--------|---------------|
|            |          |        | Glut4         |
|            |          |        | Synaptophysin |

# Positron Emission Tomography: Πειραματική Διαδικασία

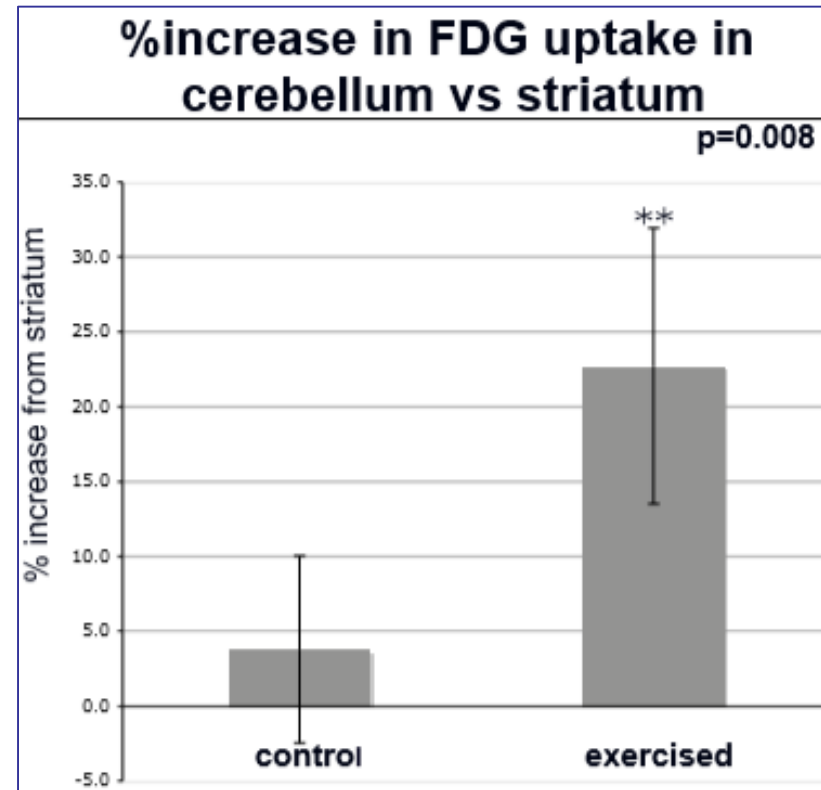


# Η $^{18}\text{F}$ FDG στην παρεγκεφαλίδα αυξάνει μετά από άσκηση: PET-scan analysis



# Η $^{18}\text{F}$ FDG στην παρεγκεφαλίδα αυξάνει μετά από άσκηση: PET-scan analysis

- **Mean  $^{18}\text{F}$ FDG** accumulation (last 40min) is calculated for striatum (**Sm**) and cerebellum (**Cm**) for each animal.
- Then, the **difference** between the accumulation in each compartment is calculated (**Cm-Sm**) for each animal.
- Finally, the **%increase** in the accumulation in the cerebellum as compared to striatum is calculated for each animal.
- The **mean %increase** for each group (control or exercised mice of all experiments) is **plot**.
- Groups are compared using a **Student's T test**.



**Μπορεί η παρεγκεφαλίδα να αυξήσει τα επίπεδα έκφρασης Glut4 μετά από χρόνια άσκηση;**





# Η μυϊκή αλλά και η παρεγκεφαλιδική έκφραση Glut4 αυξάνει μετά από 5 exercise sessions: Western blot analysis

Muscle tissue homogenate

Control

Exercise



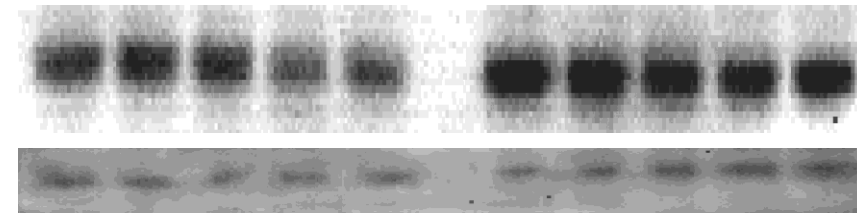
Cerebellum tissue homogenate

Control

Exercise

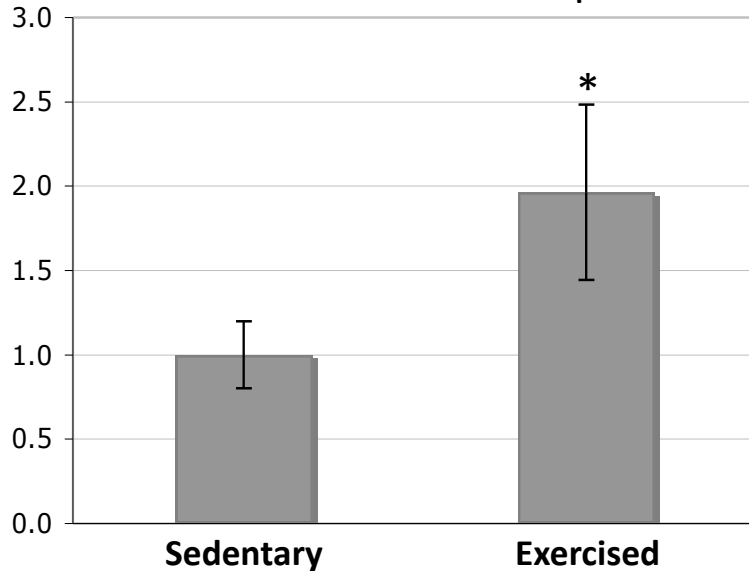
Glut4

Actin



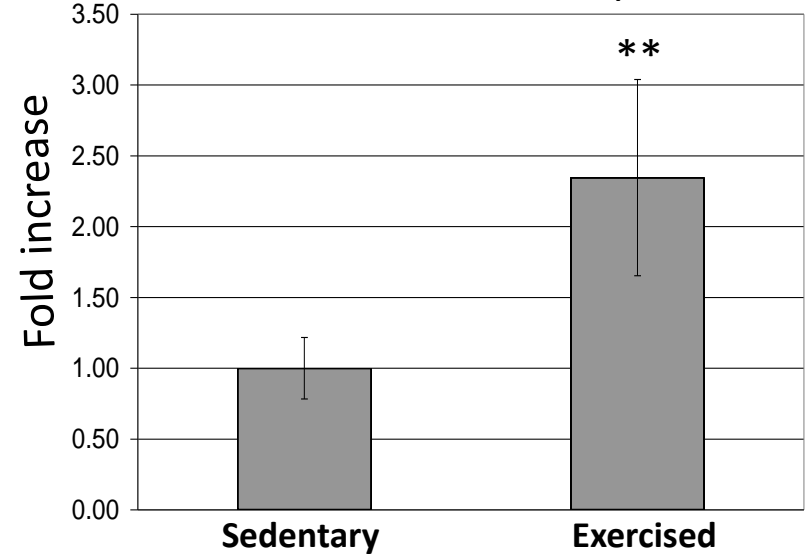
Muscle

$p = 0.01$

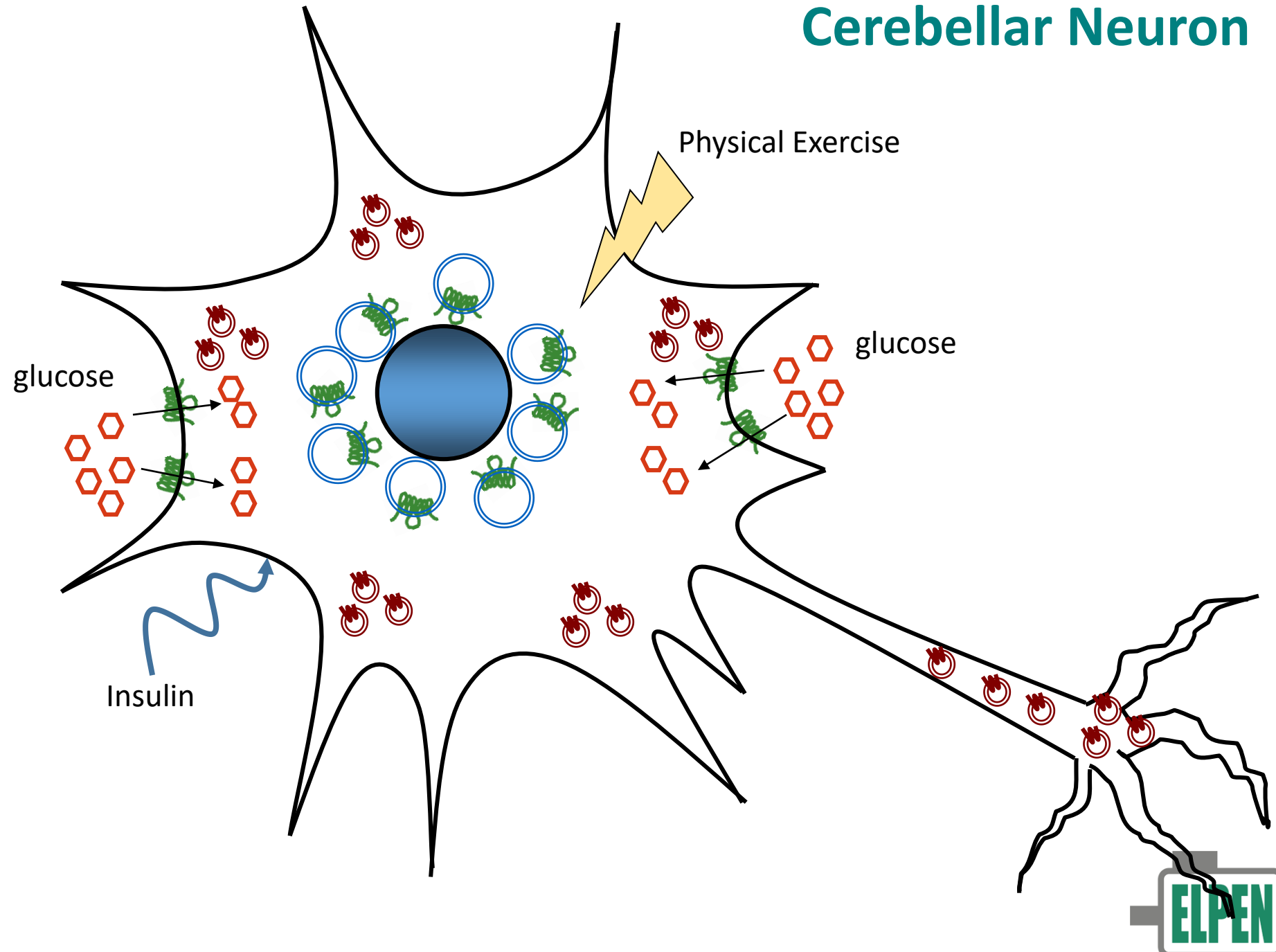


Cerebellum

$p = 0.003$



# Cerebellar Neuron

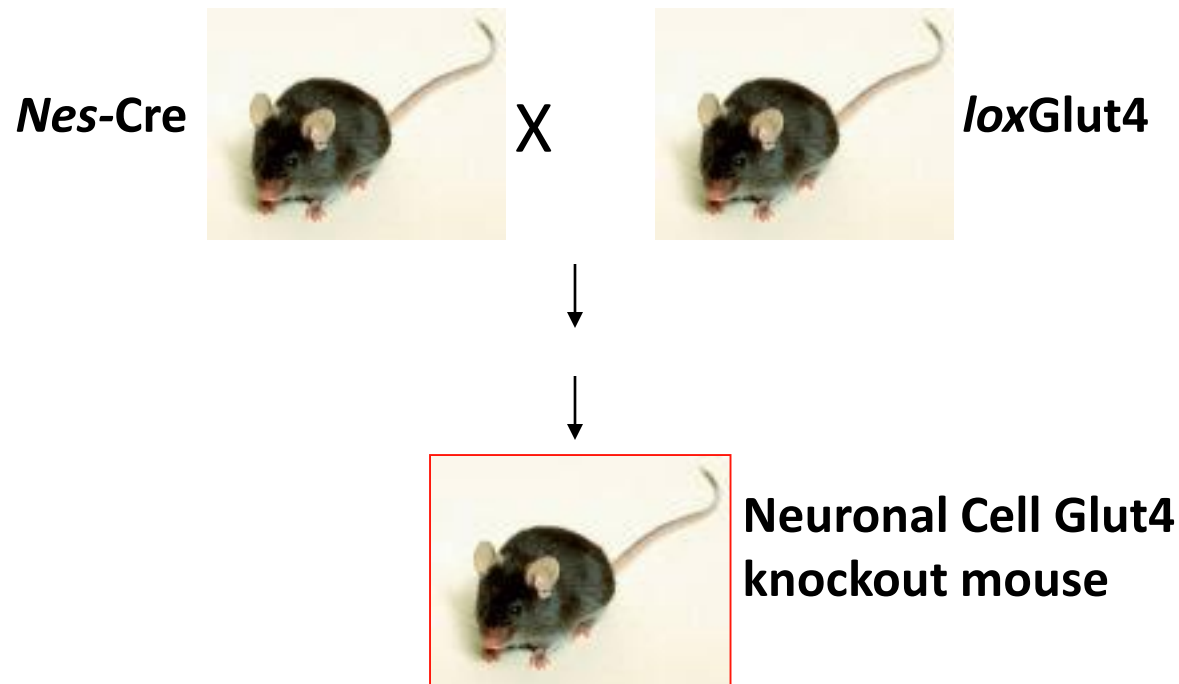


**Μελλοντική έρευνα...**



# KO-Mouse model: Brain specific Glut4 knock-out mice

- Σχεδιάσαμε CNS specific Glut4 knock-out mouse.
- Χρησιμοποιήσαμε το σύστημα Cre-lox:



# Acknowledgements

## Collaborations:

•Prof. Anna Liisa Brownell,  
Massachusetts General Hospital, **Harvard  
Medical School**



•Prof. Dale Abel, **University of Utah**



## Boston University

### The Kandror Lab:

Prof. Kostya Kandror

Dr. Gabriel Belfort

Dr. Lin Li

Dr. Chenhui Zou

Partha Chacrabarti

Taylor English

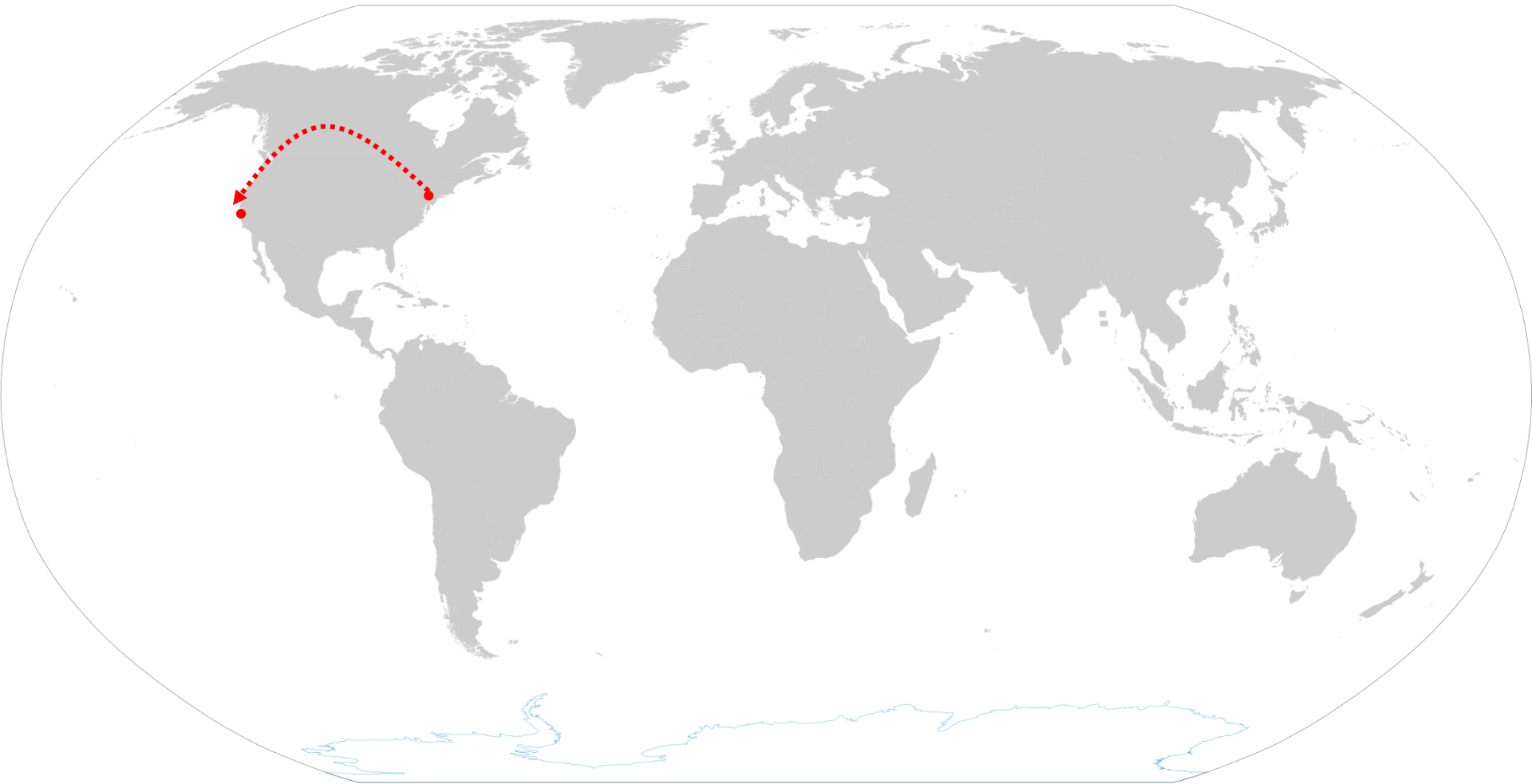
Guanrong Huang

Shakun Karki

Ju-Youn Kim

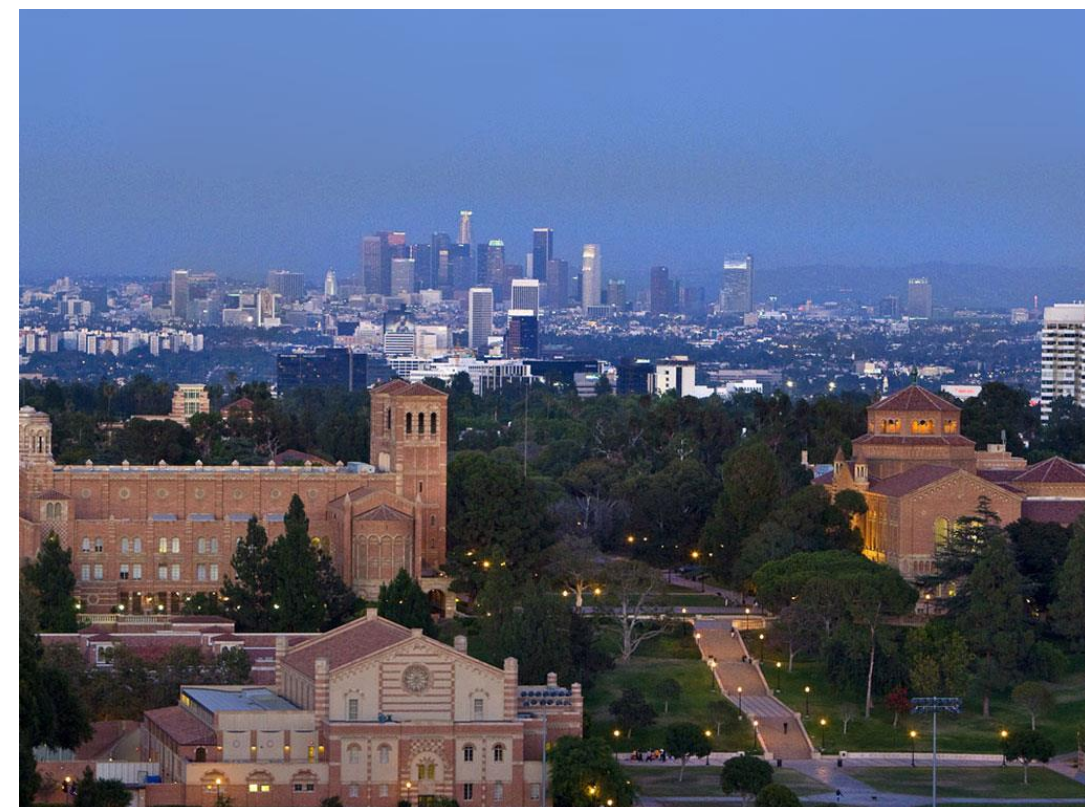
Simona Zakarian







# UCLA Post Doctoral Fellowship





# Σημείωση...





# Σημείωση...







Ευχαριστώ!

