

1. Υποψήφια διδάκτορας: Χριστίνα Δαμούλαρη
2. Τριμελής επιτροπή
Ευάγγελος Μισιακός (επιβλέπων)
Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης
Ερυφίλη Χατζηαγγελάκη
3. Τίτλος διδακτορικής διατριβής: " Συσχέτιση του ενδογενούς υδροθείου και ευπάθεια στο σακχαρώδη διαβήτη. Ένα πειραματικό μοντέλο"
4. Περίληψη πρωτοκόλλου: Το υδρόθειο (H_2S) απαντάται σε μορφή αερίου και προέρχεται από τη βιοσύνθεση της L-κυστεΐνης, η οποία εξαρτάται από την ενεργότητα των εξής τριών ενζύμων: τη γ-λυτάση της κυσταθειονίνης (CSE), τη β-συνθετάση της κυσταθειονίνης (CBS) καθώς και της 3-μερκαπτοπυροσταφυλικήςθειικής τρσνσφεράσης (3-MST). Στα πλαίσια του γεγονότος ότι το υδρόθειο αποτελεί μεταβολικό προϊόν της ομοκυστεΐνης, σημειώνονται τα αποτελέσματα μεταναλύσεων όπου φαίνεται να υπάρχει θετική συχέτιση μεταξύ των επιπέδων ομοκυστεΐνης και των μακροαγγειακών επιπλοκών από το σακχαρώδη διαβήτη. Σε ένα πειραματικό μοντέλο σε μύες αγρίου τύπου και μύες με έλλειψη του γονιδίου Cse, διαβήτη προκλήθηκε μέσω έγχυσης στρεπτοζωτοκίνης, φαρμακευτικής ουσίας που οδηγεί οξέως στην ανάπτυξη ανάλογων με το σακχαρώδη διαβήτη αλλοιώσεων. Στο μοντέλο αυτό οι CSE-KO μύες εμφάνισαν ανοχή στην ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με τους μύες αγρίου τύπου (20% και 80% αντίστοιχα). Με το παρόν πειραματικό μοντέλο πρόκειται να μελετηθεί η συσχέτιση του ενδογενούς παραγόμενου υδροθείου με την ευπάθεια στο σακχαρώδη διαβήτη. Η διαφορά του πρωτοκόλλου αυτού έγκειται στη δριμύτητα της πρόκλησης σακχαρώδη διαβήτη. Το πρωτόκολλο που περιγράφεται οδηγεί βραδέως στις χαρακτηριστικές για τον σακχαρώδη διαβήτη αλλοιώσεις. Θα χρησιμοποιηθούν 112 C57BL/6 μύες, κοινής προέλευσης, θηλυκοί και αρσενικοί, ηλικίας 6 έως 8 εβδομάδων οι μισοί θα είναι Wildtype (WT) και οι υπόλοιποι γονιδιακά τροποποιημένοι με έλλειψη στο CSE γονίδιο ($CSE^{-/-}$). Οι μισοί μύες πρόκειται να σιτιστούν με high fat diet (45% energy from fat) ενώ οι υπόλοιποι μύες θα λάβουν κανονική τροφή. Σε κάθε ομάδα θα υπάρχει ίση αναλογία αρσενικών και θυλυκών μυών. Κατά τη δέκατη τέταρτη εβδομάδα πρόκειται να διενεργηθεί δοκιμασία ανοχής στην ινσουλίνη(ITT). Κατά τη δέκατη πέμπτη εβδομάδα πρόκειται να διενεργηθεί δοκιμασία ανοχής στην από του στόματος χορηγούμενη γλυκόζη (OGTT). Τέλος, κατά τη δέκατη έκτη εβδομάδα και αφού ζυγιστούν οι μύες πρόκειται να θυσιαστούν. Τα όργανα(ήπαρ, σπλήνας, πνεύμονας, αορτή, ενδοκοιλιακό λίπος), σπληνοκύτταρα καθώς και ο μυελός των οστών θα διατηρηθούν με σκοπό τη μέτρηση κυτταροκινών και υδροθείου. Ως κύριο καταληκτικό σημείο ορίζεται ο ρόλος του cse γονιδίου στην ευπάθεια στο σακχαρώδη διαβήτη.

1. **Phd candidate**: Christina Damoulari
2. **Committee**(three-member
Evangelos Misiakos (supervisor)
Evangelos Giamarellos- Bourboulis
Eryfili Hatziagelaki
3. **Protocol title** : "Correlation between endogenous hydrogen sulfide and the vulnerability to diabetes mellitus. An experimental model. "
4. **Abstract**: Hydrogen sulfide (H₂S) is found in the form of a gas and is derived from the biosynthesis of L-cysteine, which depends on the activity of the following three enzymes: cystathionine γ -lyase (CSE), cystathionine β -synthetase (CBS) and and 3-mercaptopyruvate sulfatase transferase (3-MST). In the context that hydrogen sulfide is a metabolic product of homocysteine, the results of multiple meta-analyzes are noted that there seems to be a positive correlation between homocysteine levels and macrovascular complications from diabetes mellitus. In an experimental model in wild-type muscles and Cse-deficient muscles, diabetes was induced by infusion of streptozotocin, a drug that acutely leads to the development of diabetes-like lesions. In this model the CSE-KO muscles showed resistance to the development of diabetes compared to the wild type muscles (20% and 80% respectively). The present experimental model is aimed to find the association between the endogenously produced hydrogen sulfide and diabetes susceptibility. The difference with this protocol lies in the poignancy of causing diabetes. The protocol describes a slowly development of the typical lesions for diabetes. 112 C57BL / 6 muscles will be used, of common origin, female and male, aged 6 to 8 weeks, half will be Wildtype (WT) and the rest will be genetically modified with a deficiency in the CSE gene (CSE - / -). Half of the muscles will be fed with high fat diet (45% energy from fat) while the rest of the muscles will receive a normal diet. In each group there will be an equal proportion of male and female. An insulin tolerance test (ITT) will be performed during the 14th week. Oral glucose tolerance (OGTT) tolerance test will be performed during the 15th week. Finally, during the 16th week and after the muscles are weighed, they are to be sacrificed. The organs (liver, spleen, lung, aorta, intra-abdominal fat), splenocytes as well as the bone marrow will be maintained for the purpose of measuring cytokines and hydrogen sulfide. The main endpoint is the role of the cse gene in vulnerability to diabetes mellitus.