ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Δρ. ΜΑΡΙΟΣ ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ

Ερευνητής Δ'

Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ)

ΑΘΗΝΑ ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2022

I. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΠΩΝΥΜΟ	**ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ**
ΟΝΟΜΑ	**ΜΑΡΙΟΣ**
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ	**26/07/1979**
ΤΟΠΟΣ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ	**ΑΘΗΝΑ, ΕΛΛΑΔΑ**
e-mail	**magelo@bioacademy.gr**
ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ	**+30 210 6597448; +30 210 6597454; +30 6937656721**

II. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΘΕΣΗ

03.2015 - Σήμερα	**Επικεφαλής Ερευνητής- Επίπεδο Λέκτορα/Ερευνητής Δ'** Κέντρο Βασικής Έρευνας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ)

III. ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΔΡΟΜΙΑ

06.2012 - 02.2015	**Ανώτερος (Senior) Μεταδιδακτορικός Ερευνητής** Κέντρο Βασικής Έρευνας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ), Αθήνα, Ελλάδα Επιβλέπων: Καθηγητής Δημήτριος Θάνος
11.2007 - 08.2011	**Μεταδιδακτορικός Ερευνητής** Τμήμα Βιοχημείας και Μοριακής Βιοφυσικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Columbia (CUMC), Νέα Υόρκη, ΗΠΑ Επιβλέπων: Καθηγητής Richard S. Mann
09.2011 – 06.2012	**Στρατιωτική Θητεία:** Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των 9 μηνών εκπλήρωσα την υποχρεωτική θητεία μου στον Ελληνικό Στρατό

IV. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

09.2002 - 10.2007	**Διδακτορικές Σπουδές** **Τίτλος Διδακτορικής Διατριβής: Δομή της Χρωματίνης και Γονιδιακή Έκφραση** **Η έρευνα για τη Διδακτορική Διατριβή πραγματοποιήθηκε:** • Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ), Αθήνα, Ελλάδα • Ερευνητικό Κέντρο Βιοϊατρικών Επιστημών «Αλέξανδρος Φλέμιγκ» ΕΚΕΒΕ, Βάρη Αττικής, Ελλάδα • Τμήμα Παθοφυσιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Αθήνα, Ελλάδα Επιβλέπων: Καθηγητής Δημήτριος Θάνος
09.1998 - 07.2002	**Προπτυχιακές Σπουδές** Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Ελλάδα **Η έρευνα για τη Διπλωματική Εργασία πραγματοποιήθηκε:** Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας (ΙΜΒΒ), Ηράκλειο, Ελλάδα Επιβλέπων: Καθηγητής Χρήστος Λούης

V. ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ /ΒΡΑΒΕΙΑ/ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

2003 - 2006	**Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας (ΓΓΕΤ), Ελλάδα:** Υποτροφία «ΠΕΝΕΔ 2001-1ΕΔ225» για εκπόνηση Έρευνας της Διδακτορικής Διατριβής. Επιβλέπων: Καθηγητής Δημήτριος Θάνος
2007	**Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ:** Βαθμός "Άριστα" στις Διδακτορικές Σπουδές
2007-2009	**Ευρωπαϊκός Οργανισμός Μοριακής Βιολογίας (EMBO):** Υποτροφία μακράς διάρκειας EMBO-long term fellowship για εκπόνηση μεταδιδακτορικής έρευνα στο Τμήμα Βιοχημείας και Μοριακής Βιοφυσικής, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Columbia στη Νέα Υόρκη, ΗΠΑ, Επιβλέπων: Καθηγητής Richard S. Mann
2010	**Υπουργείο Εθνικής Άμυνας:** Αναγνώριση ως διαπρεπής επιστήμονας που πραγματοποιεί άριστες ερευνητικές μελέτες στο εξωτερικό.
2012	**Πανεπιστήμιο Columbia Νέα Υόρκη, ΗΠΑ: Επιχορήγηση για την κάλυψη εξόδων επιστημονικής δημοσίευσης (**Ταμείο Εκδόσεων Ανοικτής Πρόσβασης του Πανεπιστημίου Columbia) (COAP: Columbia Open-Access Publication Fund for publication expenses)
2017	**Ελληνική Εταιρεία Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας (EEBMB) 5ο Πανελλήνιο Φόρουμ Νέων Επιστημόνων:** 1ο Βραβείο επιστημονικής ανάρτησης/προφορικής παρουσίασης (poster presentation).

VI. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

[A] Επιστημονικές Δημοσιεύσεις σε Διεθνείς Επιστημονικές Επιθεωρήσεις με Κριτές

[01] Agelopoulos M, **Thanos D^.** Epigenetic determination of a cell-specific gene expression program by ATF-2 and the histone variant macroH2A. **EMBO J**. 2006 Oct18;25(20):4843-53. doi: 10.1038/sj.emboj.7601364. Epub 2006 Oct 12. PMID:17036053; PMCID: PMC1618095. ^corresponding author

[02] Agelopoulos M, McKay DJ, **Mann RS^.** Developmental regulation of chromatin conformation by Hox proteins in Drosophila. **Cell Rep**. 2012 Apr 19;1(4):350-9. doi: 10.1016/j.celrep.2012.03.003. PMID: 22523743; PMCID: PMC3329935. ^corresponding author

[03] Banos A, **Agelopoulos M, Thanos D^.** Stochastic responses are not left to pure "chance". **Cell**. 2013 Oct 24;155(3):499-502. doi: 10.1016/j.cell.2013.10.002. ^corresponding author

[04] Agelopoulos M* , McKay DJ* , **Mann RS^.** cgChIP: a cell type- and gene-specific method for chromatin analysis. **Methods Mol Biol**. 2014;1196:291-306. doi: 10.1007/978-1-4939-1242-1_18. PMID: 25151171; PMCID: PMC4439094. *equal contribution ^corresponding author

[05] Lavigne MD, Vatsellas G, Polyzos A, Mantouvalou E, Sianidis G, Maraziotis I, **Agelopoulos M**, **Thanos D^**. Composite macroH2A/NRF-1 Nucleosomes Suppress Noise and Generate Robustness in Gene Expression. **Cell Rep**. 2015 May 19;11(7):1090-101. doi: 10.1016/j.celrep.2015.04.022. Epub 2015 May 7. PMID: 25959814. ^corresponding author

[06] Panagoulias I* , Georgakopoulos T* , Aggeletopoulou I, **Agelopoulos M**, Thanos D, **Mouzaki A^**. Transcription Factor Ets-2 Acts as a Preinduction Repressor of Interleukin-2 (IL-2) Transcription in Naive T Helper Lymphocytes. **J Biol Chem**. 2016 Dec 23;291(52):26707-26721. doi: 10.1074/jbc.M116.762179. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27815505; PMCID: PMC5207180. *equal contribution ^corresponding author

[07] Papathanasiou M* , Tsiftsoglou SA* , Polyzos AP* , Papadopoulou D, Valakos D, Klagkou E, Karagianni P, Pliatska M, Talianidis I, **Agelopoulos M^**, **Thanos D^**. Identification of a dynamic gene regulatory network required for pluripotency factor-induced reprogramming of mouse fibroblasts and hepatocytes.

EMBO J. 2021 Jan 4;40(1):e102236. doi: 10.15252/embj.2019102236. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33034061; PMCID: PMC7780151. *equal contribution ^corresponding authors

[08] Kalogirou EM^, Thermos G, Zogopoulos V, Foutadakis S, Michalopoulos I, **Agelopoulos M**, Tosios KI. The immunohistochemical profile of basal cell nevus syndrome-associated and sporadic odontogenic keratocysts: a systematic review and meta-analysis. **Clin Oral Investig**. 2021 Jun;25(6):3351-3367. doi: 10.1007/s00784-021-03877-w. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33730212. ^corresponding author

[09] Agelopoulos M, Foutadakis S, **Thanos D**^. The Causes and Consequences of Spatial Organization of the Genome in Regulation of Gene Expression. **Front Immunol**. 2021 Jun 4;12:682397. doi: 10.3389/fimmu.2021.682397. PMID: 34149720; PMCID: PMC8212036. ^corresponding author

[10] Mandilara G, Koutsi MA, **Agelopoulos M**, Sourvinos G, **Beloukas A**^, **Rampias T**^. The Role of Coronavirus RNA-Processing Enzymes in Innate Immune Evasion. **Life** (Basel). 2021 Jun 17;11(6):571. doi: 10.3390/life11060571. PMID: 34204549; PMCID: PMC8235370. ^corresponding authors

[11] Kalogirou EM, Foutadakis S, Koutsi MA, Vatsellas G, Vlachodimitropoulos D, Petsinis V, Sklavounou A, **Agelopoulos M**^, Tosios KI^. Decoding a gene expression program that accompanies the phenotype of sporadic and basal cell nevus syndrome-associated odontogenic keratocyst. J Oral Pathol Med. 2022 Aug;51(7):649-658. doi: 10.1111/jop.13325. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35665542. ^corresponding authors

[12] Laidou S, Grigoriadis D, Papanikolaou S, Foutadakis S, Ntoufa S, Tsagiopoulou M, Vatsellas G, Anagnostopoulos A, Kouvatsi A, Stavroyianni N, Psomopoulos F, Makris AM, **Agelopoulos M**, Thanos D, Chatzidimitriou A, Papakonstantinou N, Stamatopoulos K. The TAp63/BCL2 axis represents a novel mechanism of clinical aggressiveness in chronic lymphocytic leukemia. Blood Adv. 2022 Apr 26;6(8):2646-2656. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006348. PMID: 35235952; PMCID: PMC9043946.

[13] Koutsi MA, Pouliou M, Champezou L, Vatsellas G, Giannopoulou AI, Piperi C, **Agelopoulos M**^**.** Typical Enhancers, Super-Enhancers, and Cancers. Cancers (Basel). 2022 Sep 8;14(18):4375. doi: 10.3390/cancers14184375. PMID: 36139535; PMCID: PMC9496678. ^corresponding author

VII. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΧΟΡΗΓΗΣΕΙΣ (RESEARCH GRANTS)

[Α] Ως Διευθυντής Προγράμματος (Program Director)

ΈΤΟΣ	ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ	ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ	ΘΕΣΗ
#01 **2015-2019**	**Ίδρυμα Μποδοσάκη**	***"The role of stochastic circuits of transcriptional regulators in cellular reprogramming"***	**Διευθυντής Προγράμματος**
#02 **2018-2020**	**Fondation Santé**	***"Decoding a human antiviral gene expression program"***	**Διευθυντής Προγράμματος**
#03 **2019-2021**	**Gilead Sciences ΕΛΛΑΔΑΣ**	***"Decoding the Molecular Mechanisms of Gene Expression of Human Cellular Response during Viral-Infections"***	**Διευθυντής Προγράμματος**

#04 **2020-2022**	**Ίδρυμα Αντώνιος και Ιωάννης Αγγελικούσης**	***"Deciphering the molecular logic that determines the response of human cells during Viral-infections"***	**Διευθυντής Προγράμματος**
#05 **2022-2024**	**Gilead Sciences ΕΛΛΑΔΑΣ**	***"HIV-Atlas: Decoding the HIV-induced molecular-epigenetics footprint in Gene Expression Regulation of Human T lymphocytes by the application of Cellular, Molecular, Biochemical, Genomics, Bioinformatics and Computational Biology methods"***	**Διευθυντής Προγράμματος**
#06 **2022-2025**	**Ίδρυμα Α. Γ. Λεβέντη**	***Discovering the functional domains of the human genome that regulate the activation of anti-viral genes during defense cellular responses upon Virus-infection by the application of Cellular, Molecular, Biochemical, Genomics, Bioinformatics and Computational Biology methods***	**Διευθυντής Προγράμματος**

[Β] Ως Συνεργαζόμενος Επικεφαλής Ερευνητής (Collaborator Pi)

ΈΤΟΣ	ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ	ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ	ΘΕΣΗ
#07 **2019-2022**	**General Secretariat for Research and Technology (GSRT)**	***"Epidemiological study of SARS-CoV-2 Virus in Greece and genetic risk prediction for COVID-19"***	➢ **ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟΣ ΕΠΙΚΕΦΑΛΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ** ➢ **Διευθυντής Προγράμματος** **Καθηγητής Δημήτριος Θάνος**
#08 **2016-2017**	**Greek Rheumatology Society**	***"Cell activation state of umbilical vein of women with antiphospholipid syndrome"***	➢ **ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ** ➢ **Διευθυντής Προγράμματος** **Καθηγητής Παναγιώτης Βλαχογιαννόπουλος**

[Γ] Ως Μεταδιδακτορικός Ερευνητής (Post-Doctoral Fellow)

ΈΤΟΣ	ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ	ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ	ΘΕΣΗ
#09 **2012-2015**	**Krauss Maffei Wegman**	***"KMW Offsets Benefits"***	➢ **ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟΣ ΜΕΤΑΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ** ➢ **Διευθυντής Προγράμματος** ➢ **Καθηγητής Δημήτριος Θάνος**

VIII. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΒΛΕΨΗ ΚΑΙ ΣΥΝΕΠΙΒΛΕΨΗ ΜΕΤΑΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΩΝ ΕΡΕΥΝΗΤΩΝ, ΥΠΟΨΗΦΙΩΝ ΔΙΔΑΚΤΟΡΩΝ, ΥΠΟΨΗΦΙΩΝ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΤΙΤΛΟΥ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ, ΤΕΛΕΙΟΦΟΙΤΩΝ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΩΝ ΦΟΙΤΗΤΩΝ

Θέση		Όνομα	Περίοδος	Πανεπιστήμιο/Ινστιτούτο
ΜΕΤΑΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΟΙ ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ	**1**	**Παπαθανασίου Μ, PhD**	2018-20	ΙΙΒΕΑΑ
	2	**Πολύζος Α, PhD**	2014-17	ΙΙΒΕΑΑ
	3	**Τσιφτσόγλου Σ, PhD**	2014-15	ΙΙΒΕΑΑ
ΥΠΟΨΗΦΙΟΙ ΔΙΔΑΚΤΟΡΕΣ	**1**	**Κούτση Μ, MSc**	2020-	ΕΚΠΑ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ/ ΙΙΒΕΑΑ
	2	**Πούλιου Μ, MSc**	2021-	ΕΚΠΑ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ / ΙΙΒΕΑΑ
	1	**Φουταδάκης Σ, MSc**	2015-21	ΕΚΠΑ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ / ΙΙΒΕΑΑ
	2	**Αλεξοπούλου Ε, MSc**	2015-21	ΕΚΠΑ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ/ ΙΙΒΕΑΑ
	3	**Βαλάκος Δ**	2015-20	ΕΚΠΑ ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ/ ΙΙΒΕΑΑ
	4	**Κλάγκου Ε, MSc**	2017-20	ΕΚΠΑ ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ / ΙΙΒΕΑΑ
	5	**Χατζόπουλος Δ, MSc**	2017-21	ΕΚΠΑ ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ / ΙΙΒΕΑΑ
	6	**Παπαθανασίου Μ, MSc**	2014-18	ΕΚΠΑ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ / ΙΙΒΕΑΑ
ΥΠΟΨΗΦΙΟΙ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΤΙΤΛΟΥ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ	**1**	**Ζάγκας Κ**	2018-20	ΕΚΠΑ ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ / ΙΙΒΕΑΑ
	2	**Κούτση Μ**	2018-20	ΕΚΠΑ ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ / ΙΙΒΕΑΑ
	3	**Χαμπέζου Λ**	2021-	ΕΚΠΑ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ/ ΙΙΒΕΑΑ
ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΟΙ ΦΟΙΤΗΤΕΣ	**1**	**Βαλκάνου Μ**	2015-16	ΠΑΝΕΠ. ΙΩΑΝ. ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ/ ΙΙΒΕΑΑ
	2	**Κουρούκλη Α**	2017-18	ΠΑΝΕΠ. ΙΩΑΝ. ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ/ ΙΙΒΕΑΑ
	3	**Βασιλογιάννη Μ**	2017-18	ΠΑΝΕΠ. ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ / ΙΙΒΕΑΑ

	4	**Ζάγκας Κ**	2016-17	ΠΑΝΕΠ. ΠΑΤΡΩΝ ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ/ ΙΙΒΕΑΑ
	5	**Κούτση Μ**	2017-18	ΔΠΘ ΤΜΗΜΑ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ/ ΙΙΒΕΑΑ
	6	**Πούλιου Μ**	2020-21	ΓΠΑ ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ/ ΙΙΒΕΑΑ
	7	**Στεφανή Α**	2021-22	ΓΠΑ ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ/ ΙΙΒΕΑΑ

ΙΧ. ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ, ΗΜΕΡΙΔΕΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑ ΚΑΙ ΙΔΡΥΜΑΤΑ

1. 71^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας. The *genomics* β-pancreatic-T1D-hyper-Atlas of *Virus*-infection; a molecular-digital encyclopedia of T1D-related gene expression regulation. 2021 Αθήνα, Ελλάδα
2. Πανελλήνιο Συνέδριο Ινστιτούτου Μοριακής Ιατρικής & Βιοϊατρικής Έρευνας. Η Μοριακή Ιατρική από το Εργαστήριο στην Πράξη - Προκλήσεις και Ερωτήματα V. Understanding the Molecular Basis of Human Diseases at a Gene Expression level. 2021 Αθήνα, Ελλάδα
3. 70^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας. Decoding the molecular logic of Type 1 Diabetes (T1D) by combined genomics analyses in β-pancreatic cells during Virus-infection. 2019 Αθήνα, Ελλάδα
4. Fondation Santé Fellows Meeting. Decoding the human antiviral gene expression program. 2019 Αθήνα, Ελλάδα
5. International society for research of interplay between mental and somatic disorders. Decoding the human antiviral gene expression program. 2017 Αθήνα, Ελλάδα
6. 78^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας. Decoding the human antiviral gene expression program. 2017 Αθήνα, Ελλάδα
7. 6th Summer School of Immunology. -Attendance-. 2017 Πόρτο Χέλι, Ελλάδα
8. GSPD meeting BRFAA. Decoding the antiviral gene expression code. 2016, Αθήνα, Ελλάδα
9. Oxford University Educational Seminar. Decoding the antiviral gene expression code. 2016, Oxford, UK. Καλεσμένος του Καθηγητή Wojciech Niedzwiedz
10. Ελληνική Εταιρεία Βιολογικών Επιστημών. Seq-based decoding of inducible gene expression programs in higher eukaryotes. 2016, Καβάλα, Ελλάδα
11. 65^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας. Stochastic and deterministic mechanisms of cellular reprogramming. 2014, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
12. 62^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας. Developmental regulation of chromatin conformation by Hox proteins in Drosophila embryo. 2011, Αθήνα, Ελλάδα
13. 3rd EMBO North American Fellows Meeting. The role of chromatin structure in tissue-specific embryonic gene transcription. 2008, Harvard University, Boston, USA
14. Εκπαιδευτικό Σεμινάριο. Τμήμα Ιατρικής Πατρών. The role of chromatin architecture in gene-specific transcription. 2006, Πάτρα, Ελλάδα. Καλεσμένος της Καθηγήτριας Αθανασίας Μουζάκη
15. Rockefeller University. Seminar The role of chromatin architecture in gene-specific transcription. 2006, New York, NY, USA. Καλεσμένος της Καθηγήτριας Leslie B. Vosshall
16. Columbia University, Department of Biochemistry and Molecular Biophysics, Columbia University Medical Center (CUMC). Seminar: The role of chromatin architecture in gene-specific transcription. 2006, New York, NY, USA. Καλεσμένος του Καθηγητή Richard S. Mann
17. Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας. The role of chromatin architecture in gene-specific transcription. 2005, Αθήνα, Ελλάδα
18. Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL). Mechanisms of Eukaryotic Transcription. Reprogramming of a cell-lineage-specific gene expression pattern by the histone variant macroH2A. 2005, New York, USA

19. European Molecular Biology Laboratory (EMBL) Transcription meeting. The role of chromatin architecture in gene-specific transcription. 2004, Heidelberg, Germany
20. Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας The role of chromatin architecture in gene-specific transcription 2004, Λάρισα, Ελλάδα

Χ. ΔΙΔΑΣΚΑΛΙΑ

[Α] Διεθνή Επιστημονικά Σχολεία (International Summer Schools)

1. 7th Summer School of Immunology. Theme of Presentation: Understanding the Molecular Logic of Human Diseases at a gene-expression level. 2019 Porto Heli, Greece
2. European Society for Neurochemistry (ESN) and International Society for Neurochemistry, (ISN). "From Neurodegeneration to Neural Carcinogenesis: Mechanisms and Common Biologies. Theme of Presentation: Decoding the Molecular Mechanisms of Human Cellular Responses by Combined Genomic Analyses. 2021 Athens, Greece

[Β] Προγράμματα Μεταπτυχιακών Σπουδών Ελληνικών Πανεπιστημίων (MSc Thesis Programs)

	Θέση/Πρόγραμμα	**Θέμα**	**Πανεπιστήμιο/Ιδρυμα/Χώρα**
2022-2023	ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ "Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο: Έρευνα και Κλινικοπαθολογοανατομική Προσέγγιση στα Πλαίσια της Εξατομικευμένης Ιατρικής (Διάγνωση και Στοχευμένη Θεραπεία)"	Ογκογόνοι Ιοί και καρκινογένεση	ΕΚΠΑ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Θεοχάρης Στ.
2020-21	ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ "ΓΕΝΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ"	Understanding the Molecular Logic of Human Diseases at the gene-expression level	ΕΚΠΑ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Τόσσιος Κ.
2019-20	ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ "ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ"	Decoding the human antiviral Gene Expression Program	ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Χατζόπουλος Π.
2019-20	ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ "ΓΕΝΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ"	Understanding the Molecular Logic of Human Diseases at the gene-expression level	ΕΚΠΑ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Τόσσιος Κ.

2018-19	ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ "ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ"	Decoding the human antiviral Gene Expression Program	ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Χατζόπουλος Π.
2017-18	ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ "ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ"	Decoding Antiviral Gene Expression Program	ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Μόσιαλος Γ.
2015-16	ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ "Data Science and Information Technologies"	Basic principles of regulation of gene expression	ΕΚΠΑ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ Ξάνθου Γ.
2015-16	ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ "ΜΟΡΙΑΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ"	Chromatin, enhancers and gene expression	ΕΚΠΑ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Θάνος Δ.

[Γ] Εκπαιδευτικά Προγράμματα για Μαθητές Λυκείου που οργανώνονται από το ΙΙΒΕΑΑ

- 2016-2020: Συνεργαζόμενος Επικεφαλής Ερευνητής; Εκπαιδευτικά Προγράμματα για Μαθητές Λυκείου Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ)/ΕΚΠΑ. Το εργαστήριό μου συμμετέχει κάθε χρόνο σε προγράμματα όπως το "Neurinox", **"Open your mind in biosciences".** Μαθητές λυκείου έχουν τη δυνατότητα να ενημερωθούν για θεμελιώδη φαινόμενα της επιστήμης της βιολογίας όπως οι ιϊκές μολύνσεις ανθρώπινων κυττάρων και ο κυτταρικός επαναπρογραμματισμός. Στη διάρκεια των 5 ετών συμμετοχής του εργαστηρίου μου περίπου 700 μαθητές λυκείου συμμετείχαν σε αυτά τα προγράμματα και επισκέφτηκαν το εργαστήριό μου στο ΙΙΒΕΑΑ συνοδευόμενοι από του Καθηγητές Βιολογίας των σχολείων τους.

XI. ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΔΙΕΘΝΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

- Μέλος της επιστημονικής και οργανωτικής επιτροπής της ευρωπαϊκής επιστημονικής συνάντησης «3rd European NF-kB subunit workshop», 2016, Κέρκυρα, Ελλάδα. Το 2016 συμμετείχα ως μέλος της επιστημονικής και οργανωτικής επιτροπής και ως επικεφαλής των δύο πρώτων συνεδριών. Σε συνεργασία με τους Καθηγητές Δ. Θάνο, Ε. Κωλέττα, Γ. Σταθόπουλο και Γ. Μόσιαλο καταφέραμε να οργανώσουμε μια ανταγωνιστική ευρωπαϊκή συνάντηση με κύριο θέμα το μεταγραφικό παράγοντα NF-κΒ σε διάφορες κυτταρικές λειτουργίες και σε πληθώρα βασικών μοντέλων και προκλινικών εφαρμογών και συστημάτων. Την επιστημονική συνάντηση παρακολούθησαν περισσότεροι από 80 επιστήμονες διαφόρων βαθμίδων από την Ευρώπη (Επιστημονικοί Υπεύθυνοι, Μεταδιδακτορικοί Ερευνητές και Υποψήφιοι Διδάκτορες). Οι επιστημονικές παρουσιάσεις και η αλληλεπίδραση των επιστημόνων απέφερε σημαντικό αντίκτυπο στο πεδίο έρευνας και βοήθησε στην ανάπτυξη συνεργασιών.

XII. ΚΡΙΤΗΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΕΙΣ

Plos One, Cell Communication and Signalling, Processes, Zoological Research, Achaiki Iatriki

Βοηθός αξιολογητή στον Καθηγητή Δημήτριο Θάνο για Cell: Mol Cell, Mol Syst Biology

XIII. ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΑ/ΥΠΗΡΕΣΙΑΚΑ ΚΑΘΗΚΟΝΤΑ ΣΤΟ ΙΙΒΕΑΑ

[Α] Μέλος επιτροπών αξιολόγησης προόδου και παραδοτέων ερευνητικών προγραμμάτων ερευνητών του ΙΙΒΕΑΑ:

1. Πρόγραμμα: "Ανάπτυξης Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση (ΕΔΒΜ) 2014-2020". Υποστήριξη ερευνητών με έμφαση στους νέους επιστήμονες.
2. Πρόγραμμα: " Ανταγωνιστικότητα, Επιχειρηματικότητα και Καινοτομία 2014-2020 (NSRF 2014-2020)"

[Β] Μέλος επιτροπής αξιολόγησης ερευνητικού εξοπλισμού και τεχνικών υποδομών του ΙΙΒΕΑΑ.

[Γ] Μέλος επιτροπής αξιολόγησης και επιλογής μεταδιδακτορικών ερευνητών, διδακτορικών φοιτητών, και τεχνικών εργαστηρίου στο ΙΙΒΕΑΑ.

XIV. ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΩΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ

- [2020] Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας (EEBMB)
- [2018] Member of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)
- [2016, 2021] Member of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

XV. ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΗ/ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΜΟΥ ΣΤΟ ΙΙΒΕΑΑ

[Α] ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΗ/ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ

ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΒΗΜΑΤΑ

[1] Κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της έρευνας για τη Διδακτορική Διατριβή μου ανακάλυψα το τον μοριακό μηχανισμό που ελέγχει το ακριβές, ιστό-ειδικό πρόγραμμα γονιδιακής έκφρασης του ανθρώπινου γονιδίου IL-8 κατά τη διάρκεια της ιϊκής μόλυνσης σε διάφορους κυτταρικούς τύπους. Η ολοκλήρωση αυτών των μελετών οδήγησε στην ανακάλυψη ενός προηγουμένως άγνωστου μηχανισμού ο οποίος βασίζεται στην αρχιτεκτονική/δομή της χρωματίνης και ειδικότερα στην ενσωμάτωση στα νουκλεοσώματα της ιστονικής ποικιλομορφής macroH2A **(Agelopoulos and Thanos, EMBO J. 2006)**. Το γονίδιο IL-8 ήταν το πρώτο ιϊκά επαγόμενο γονίδιο, το οποίο χαρακτηρίστηκε ως στόχος της ιστονικής ποικιλομορφής με ιστο-ειδικό πρότυπο, ανακάλυψη η οποία ανέδειξε έναν άγνωστο ρόλο των ιστονικών ποικιλομορφών στην ανθρώπινη ιστο-ειδική και ιϊκά επαγόμενη γονιδιακή έκφραση. Το συγκεκριμένο καινοτόμο ερευνητικό πρόγραμμα συνεχίστηκε στο εργαστήριο του Καθηγητή Δημήτριου Θάνου, και μετά την επιστροφή μου στο ΙΙΒΕΑΑ (2012) ολοκληρώθηκε το 2015. Η ερευνητική μου εμπειρία στη γονιδιακή έκφραση και στη μελέτη της χρωματίνης και ειδικότερα στο ρόλο της macroH2A ήταν κρίσιμη, ώστε να πραγματοποιήσω μια σειρά βιοχημικών πειραμάτων και να βοηθήσω τον Δρ. Θάνο και την ερευνητική του ομάδα να φέρει εις πέρας το ερευνητικό πρόγραμμα, το οποίο ολοκληρώθηκε με τη δημοσίευση που εστιάζει στο γενικότερο ρόλο της ιστονικής ποικιλομορφής macroH2A στην ανθρώπινη ιστο-ειδική και ιϊκά επαγόμενη γονιδιακή έκφραση **(Lavigne MD et al. Cell Rep. 2015)**.

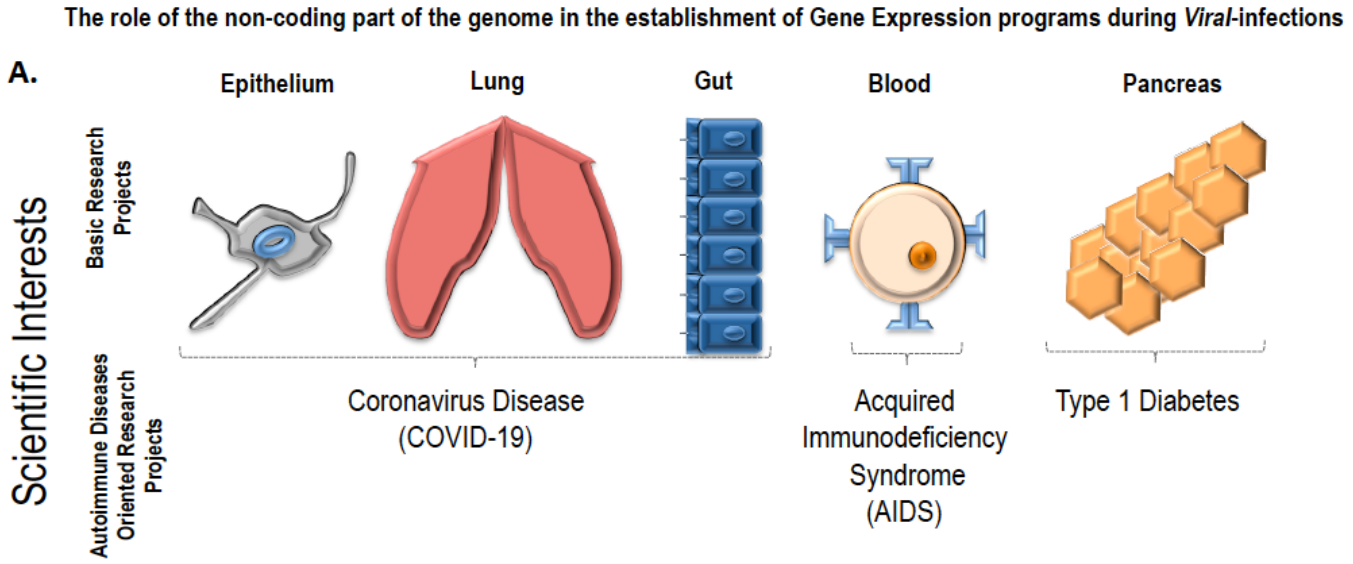
[2] Το 2007, έγινα μέλος του εργαστηρίου του Καθηγητή Richard S. Mann στο Columbia University Medical Center (CUMC, NY), ως Μεταδιδακτορικός Ερευνητής με υποτροφία μακράς διάρκειας από το EMBO. Αντικείμενο έρευνας του εργαστηρίου, μεταξύ άλλων, αποτελούσε ,μεταξύ άλλων και το πως τα όργανα (πόδια, πτέρυγες) σχηματίζονται κατά την ανάπτυξη του proximodistal άξονα στα αρχικά στάδια

της εμβρυϊκής ζωής. Κατά τη διάρκεια της μεταδιδακτορικής ερευνάς, σε συνεργασία με τον Καθηγητή Mann και τον Δρ. Dan McKay, καταφέραμε να αναδείξουμε εις βάθος το επαγόμενο, ιστο-ειδικό πρόγραμμα έκφρασης του γονιδίου *Distal-less* (*Dll*), το οποίο κωδικοποιεί για έναν μεταγραφικό παράγοντα και αναπτυξιακό ρυθμιστή, ο οποίος είναι ζωτικής σημασίας για τον σχηματισμό των άκρων των ενήλικων εντόμων και εκφράζεται σε περιορισμένο πληθυσμό αρχέγονων εμβρυικών κυττάρων στη Drosophila (leg primordial). Το ερευνητικό πρόγραμμα εστίαζε στον χαρακτηρισμό του ρόλου της αρχιτεκτονικής/δομής της χρωματίνης στη ρυθμιστική περιοχή μήκους 14Kbp, στην οποία εδράζονται πολλαπλοί ενισχυτές του γονιδίου *Dll* και εφαρμόστηκε παράλληλα σε περιορισμένο πληθυσμό (περίπου 300 κύτταρα) αρχέγονων εμβρυικών κυττάρων, από τα οποία σχηματίζονται τα πόδια και εκφράζουν το Dll, και στον Abdominal ιστό κατά μήκος του οποίου το γονίδιο δεν εκφράζεται. Η ολοκλήρωση του προγράμματος οδήγησε στην εις βάθος κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οι πολλαπλοί ενισχυτές που εδράζονται σε εκτεταμένες ρυθμιστικές περιοχές συγκεντρώνονται και συντονίζουν την ιστο-ειδική γονιδιακή έκφραση σε διάφορες περιοχές του σώματος των εντόμων και δημοσιεύτηκε ως εξώφυλλο στην παγκοσμίου φήμης και αναγνωσιμότητας επιστημονική επιθεώρηση "Cell Reports" **(Agelopoulos M., McKay DJ., Mann RS., Cell Rep. 2012)**. Οι στόχοι του ερευνητικού προγράμματος επετεύχθησαν μέσω του σχεδιασμού και εφαρμογής μιας πρωτοποριακής μεθόδου για ιστο-ειδική μελέτη της δομής της χρωματίνης σε περιορισμένους πληθυσμούς κυττάρων, η οποία ονομάστηκε cgChIP (cell and gene specific ChIP). Η παραπάνω καινοτόμος μεθοδολογία και προσέγγιση για την πρόσβαση και την ανάλυση των χρωματινικών δομών σε περιορισμένους πληθυσμούς εμβρύων, χωρίς την ανάγκη προηγούμενης αποδιάταξης του ιστού ή τη χρήση μεθόδων κυτταρικής διαλογής, δημοσιεύθηκε ως κεφάλαιο στην εγκυκλοπαίδεια Methods in "Molecular Biology" **(Agelopoulos M., McKay DJ., Mann RS., Methods in Molecular Biology 2014).**

[3] Το 2012, επέστρεψα στο ΙΙΒΕΑΑ ως ανώτερος (senior) Μεταδιδακτορικός Ερευνητής και Επικεφαλής του εργαστηρίου του Καθηγητή Θάνου στο Κέντρο Βασικής Έρευνας. Η εμπειρία μου στη μελέτη της χρωματίνης σε περιορισμένου κυτταρικούς πληθυσμούς και η επιστημονική μου προσέγγιση στην έρευνα συγκεκριμένων τμημάτων ενός πλήρους μοντέλου-συστήματος χρησιμοποιήθηκε ώστε να αποκωδικοποιηθούν οι μοριακοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τον OSKM-επαγόμενο κυτταρικό επαναπρογραμματισμό σωματικών κυττάρων σε βλαστοκύτταρα. Για το σκοπό αυτό μετέφερα την πειραματική προσέγγιση από τη Drosophila και μελέτησα στις κυτταρικές καλλιέργειες iPSCs ποντικού, τις πρωτογενείς δομές που χαρακτηρίζονται ως pre-iPSCs αποικίες και οι οποίες δημιουργούνται σύντομα μετά την υπερέκφραση των παραγόντων Yamanaka, συγκριτικά, με κυτταρικούς πληθυσμούς εκτός των αποικιών. Ο ακριβής σχεδιασμός και η επιτυχημένη εφαρμογή μιας σειράς πειραμάτων ανοσοκατακρήμνισης χρωματίνης, single-cell έκφρασης και βιοπληροφορικής ανάλυσης ανέδειξαν τη δημιουργία ενός ρυθμιστικού δικτύου που αποτελείται από 9 μεταγραφικούς παράγοντες (9 TRs), αυστηρά εντός του περιορισμένου κυτταρικού πληθυσμού στις pre-iPSCs αποικίες, οι οποίες ομοιάζουν με τα τελικώς επαναπρογραμματισμένα iPSCs. Η ολοκλήρωση του προγράμματος οδήγησε στη διαλεύκανση των μοριακών μηχανισμών του κυτταρικού επαναπρογραμματισμού και δημοσιεύτηκε στην έγκριτη παγκοσμίου φήμης και αναγνωσιμότητας επιστημονική επιθεώρηση EMBO Journal (Papathanasiou M[*], Tsiftsoglou SA[*], Polyzos AP[*], Papadopoulou D, Valakos D, Klagkou E, Karagianni P, Pliatska M, Talianidis I, **Agelopoulos M**[^], **Thanos D**[^]. Identification of a dynamic gene regulatory network required for pluripotency factor-induced reprogramming of mouse fibroblasts and hepatocytes. **EMBO J**. 2021 [^]**corresponding authors**)

[Β] Το Εργαστήριο του Δρ. Αγγελόπουλου στο ΙΙΒΕΑΑ

Το εργαστήριό μου ιδρύθηκε το 2015 στο Κέντρο Βασικής Έρευνας του Ι.ΙΒ.Ε.Α.Α και αποτελεί μια ανεξάρτητη ερευνητική ομάδα νέων επιστημόνων, οι οποίοι διεξάγουν έρευνα στις βιοϊατρικές επιστήμες στο πλαίσιο των προπτυχιακών, μεταπτυχιακών και διδακτορικών σπουδών τους. Η έρευνά μας επικεντρώνεται στην αποκρυπτογράφηση και σε βάθος κατανόηση των μοριακών μηχανισμών Γονιδιακής Έκφρασης, με έμφαση στον Ρόλο της Δομής της Χρωματίνης στη ρύθμιση της Γονιδιακής Έκφρασης.



Εικόνα 1: Ερευνητική δραστηριότητα του εργαστηρίου: Οι βασικοί άξονες μελέτης. **Α.** Πειραματικά συστήματα μοντέλα και αυτοάνοσες νόσοι. **Β.** Ερευνητική στρατηγική.

Επί του παρόντος, η επιστημονική κατεύθυνση του εργαστηρίου μου επικεντρώνεται στην αποσαφήνιση των μοριακών μηχανισμών που ρυθμίζουν την εγκαθίδρυση των προγραμμάτων γονιδιακής έκφρασης σε κύτταρα θηλαστικών τόσο υπό ομοιόσταση όσο και κατά τη μετάβασή τους στην «αμυντική/αντι-ιϊκή» κατάσταση. Τα ερευνητικά προγράμματα του εργαστηρίου είναι κατάλληλα σχεδιασμένα και αφορούν ένα ευρύ φάσμα καίριων επιστημονικών ερωτημάτων σχετικά με τη λειτουργία του γονιδιώματος, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων και των ρυθμιστικών περιοχών του, πριν και μετά τις ιογενείς λοιμώξεις σε συστήματα μελέτης μοντέλων θηλαστικών. Επιπλέον, τα ερευνητικά προγράμματα του εργαστηρίου είναι προσανατολισμένα σε ασθένειες του ανθρώπινου οργανισμού γεγονός που μας παρέχει τη μοναδική δυνατότητα να εφαρμόσουμε τις κρίσιμες γνώσεις που προέρχονται από τη βασική έρευνα προκειμένου να διαλευκάνουμε κρίσιμα ερωτήματα που σχετίζονται με τη δημιουργία ανώμαλων προγραμμάτων γονιδιακής έκφρασης που σχετίζονται με την ανάπτυξη σοβαρών αυτοάνοσων φαινοτύπων. Το επιστημονικό μας έργο υλοποιείται μέσω της εφαρμογής μεθοδολογιών αιχμής, συμπεριλαμβανομένων εργαλείων Κυτταρικής Βιολογίας, Μοριακής Βιολογίας, Βιοχημείας, Γονιδιωματικής, Βιοπληροφορικής και Υπολογιστικής Βιολογίας που συνοδεύονται από την πραγματοποίηση πολυεπίπεδων αναλύσεων των αποτελεσμάτων που προκύπτουν.

Επιστημονικά προγράμματα βασικής και προσανατολισμένης σε ασθένειες βιοϊατρικής έρευνας εν εξελίξει και μελλοντικά σχέδια

[1.1] Η διατήρηση της ομοιόστασης των οργανισμών εξαρτάται από την ικανότητα των κυττάρων να ανταποκρίνονται αποτελεσματικά σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα, όπως αυτά που προκαλούνται από παθογόνα, καθιερώνοντας αποτελεσματικές και ειδικές για το ερέθισμα αποκρίσεις, που βασίζονται κυρίως σε προγράμματα επαγόμενης γονιδιακής έκφρασης. Οι ιοί ταξινομούνται μεταξύ των πιο μολυσματικών μικροβιακών ειδών που ευθύνονται για την ανάπτυξη σοβαρών παθογόνων φαινοτύπων που χαρακτηρίζουν

σοβαρές ανθρώπινες ασθένειες, όπως το άσθμα (Virgin 2014), το AIDS, η ηπατίτιδα (Yuen et al., 2018), η γρίπη (Iwasaki και Pillai, 2014), Διαβήτης Τύπου 1 (T1D) (Foxman and Iwasaki, 2011), Έρπης (Canny et al., 2014) και η πρόσφατα εμφανιζόμενη νόσος COVID-19 (Andreakos and Tsiodras, 2020; Xie et al., 2020). Σε πολλές περιπτώσεις, οι ιογενείς λοιμώξεις λειτουργούν ως αιτιώδεις παράγοντες για τη δημιουργία κυμάτων παγκόσμιας νοσηρότητας και θνησιμότητας μεταξύ των ανθρώπινων πληθυσμών. Αν και οι ιογενείς λοιμώξεις προκαλούν αρνητικό αντίκτυπο στην ανθρώπινη ομοιόσταση, υγεία και μακροζωία, οι μοριακοί μηχανισμοί που καθοδηγούν τις αμυντικές κυτταρικές αποκρίσεις των ανθρώπινων κυττάρων παραμένουν άγνωστοι σε σημαντικό βαθμό κυρίως όσον αφορά την εγκαθίδρυση των προγραμμάτων γονιδιακής έκφρασης, τον προγραμματισμό του κυτταρικού επιγονιδιώματος, τη λειτουργική διαμερισματοποίηση των μονάδων του γονιδιώματος, και την εξελικτική προέλευση των *cis* λειτουργικών ρυθμιστικών στοιχείων, τα οποία στο σύνολό τους συνεπηρεάζουν το σχηματισμό των μεταγραφικών αποκρίσεων που σχετίζονται με την άμυνα του ανθρώπινου οργανισμού.

Επιστημονικός στόχος: Η σε βάθος κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που αξιοποιούνται από τα ανθρώπινα κύτταρα για να αποκριθούν αποτελεσματικά ενάντια σε ιούς, Ο στόχος επικεντρώνεται στην διαλεύκανση των επιγενετικών χαρακτηριστικών και της *in vivo* λειτουργίας των ρυθμιζόμενων από τον ιό μη κωδικών τμημάτων του γονιδιώματος κατά την εγκαθίδρυση των προγραμμάτων έκφρασης των αμυντικών/αντι-ϊϊκών γονιδίων που συνοδεύουν τις ανθρώπινες κυτταρικές αποκρίσεις, σε διαφορετικούς ιστούς.

Έχουμε πραγματοποιήσει μια ολιστική προσέγγιση για να μελετήσουμε τους μοριακούς μηχανισμούς έκφρασης γονιδίων που χρησιμοποιούν τα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα και τα Β-λεμφοκύτταρα για να αντιμετωπίσουν την επιβλαβή εξάπλωση της μόλυνσης από ιούς με την εφαρμογή *in vivo* λειτουργικών μεθόδων *genomics*, βιοπληροφορικής ανάλυσης και υπολογιστικής βιολογίας έχοντας προσεγγίσει τα φαινόμενα και από οπτική εξελικτικής βιολογίας. Η προσέγγισή μας ενσωματώνει ολοκληρωμένες γονιδιωματικές αναλύσεις του επαγόμενου από τον ανθρώπινο ιό μεταγραφώματος και (epi) γονιδιώματος, μαζικό-παράλληλο λειτουργικό χαρακτηρισμό και μηχανιστική ανατομία των *in vivo* ανασυσταμένων στοιχείων cis του γονιδιώματος και ιχνηλάτηση της εξελικτικής γενεαλογίας των ρυθμιστικών στοιχείων μέσω αναλύσεων αποτύπωσης φυλογονιδιωματικής σε συνδυασμό με *in vivo* λειτουργική επιβεβαίωση. Ανακαλύψαμε, περιγράψαμε μηχανικά και χαρτογραφήσαμε προηγουμένως άγνωστα λειτουργικά τμήματα του μη-κωδικού τμήματος του ανθρώπινου γονιδιώματος, που αποτελούνται από νέους τυπικούς μεταγραφικούς ενισχυτές (TEs) και υπερ-ενισχυτές (SEs) που ρυθμίζονται από ιούς, οι οποίοι όπως υποδεικνύεται από την *in vivo* λειτουργία και τη γονιδιωματική τοπολογία τους, εμπλέκονται σημαντικά στην ακριβή συναρμολόγηση των προγραμμάτων έκφρασης αντι-ϊϊκών και ανοσοφλεγμονωδών γονιδίων σε διαφορετικούς τύπους ανθρώπινων κυττάρων. Εκατοντάδες από αυτά τα ρυθμιστικά στοιχεία, που εξειδικεύονται λειτουργικά ενάντια σε ιούς είναι δομημένα *in cis*, ως αρχιτεκτονικά δομικά στοιχεία του ανθρώπινου γονιδιώματος και αποτελούνται από ομοτυπικές συστάδες θέσεων δέσμευσης μεταγραφικών παραγόντων (HCTFBSs), και αναγνωρίζονται από τους κύριους ρυθμιστές IRF-3 και NFκB. Είναι σημαντικό ότι αυτές οι γειτονικά επαναλαμβανόμενες περιοχές λειτουργούν ακόμη και ως αυτόνομες επιχειρησιακές μονάδες ή αποτελούν τμήματα TEs και SEs που ρυθμίζονται από ιούς και είναι συντηρημένες σε μεγάλο βαθμό πέρα από τα θηλαστικά, τα σπονδυλωτά και τα ασπόνδυλα. Είναι σημαντικό ότι σε πολλές περιπτώσεις, οι γενεαλογίες τους αποδεικνύουν αρχαία προέλευση και συναντώνται στο βασίλειο των μικροβίων σε ένα πλήθος βακτηρίων, παρασίτων και σε μια πληθώρα στελεχών ιών. Έτσι, γίνεται φανερό ότι τα ανθρώπινα κύτταρα είναι προικισμένα με λειτουργικές γονιδιωματικές αλληλουχίες που δρουν *in cis*, οι οποίες είναι κρίσιμες για το σχηματισμό των επαγόμενων προγραμμάτων γονιδιακής έκφρασης που συνοδεύουν τις αμυντικές αποκρίσεις έναντι παθογόνων, ένα υποσύνολο των οποίων έχει κληρονομηθεί κατά την εξέλιξη από ανάλογα παθογόνα, για παράδειγμα, ιούς. Αυτές οι παρατηρήσεις ρίχνουν φως στις πολύπλοκες ανταγωνιστικές σχέσεις μεταξύ ξενιστών και παθογόνων, όπως έχουν εδραιωθεί στη φύση. Το έργο αυτό πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με το εργαστήριο του Δρ. Θάνου. **Αυτό το έργο έχει υποστηριχθεί από ερευνητικές επιχορηγήσεις από το Fondation Santé, τη Gilead Sciences Hellas και το Ίδρυμα Αντωνίου και Ιωάννη Αγγελικούση (εργαστήριο Μ.Α) και η πρώτη εργασία βρίσκεται στα τελικά στάδια προετοιμασίας για υποβολή (Foutadakis et al., 2022).**

[1.2] Η ικανότητα των ιών να προάγουν την ανάπτυξη φαινοτύπων που σχετίζονται με αυτοάνοσα νοσήματα αποτελεί καίριο σημείο της βιοϊατρικής έρευνας. Έχοντας διεκπεραιώσει μια ανταγωνιστική

πειραματική πορεία που οδήγησε στην εξαγωγή κρίσιμης-πρωτότυπης γνώσης, προχωρήσαμε και εφαρμόσαμε αποτελεσματικά την παραπάνω επιστημονική στρατηγική σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων, προκειμένου να προσεγγίσουμε την εξέλιξη των αυτοάνοσων φαινοτύπων που σχετίζονται ιούς και από το στρες που προκαλείται από τη μόλυνση. Έτσι, επεκτείνουμε το ερευνητικό πρόγραμμά μας το οποίο βασίζεται σε μεθοδολογίες λειτουργικής γονιδιωματικής, βιοπληροφορικής και υπολογιστικής βιολογίας [(RNA-seq) (Mortazavi et al., 2008), (DNaseI-seq) (John et al., 2013), (ChIP-seq) (Agelopoulos and Thanos, 2006; Ford et al., 2014; Agelopoulos et al., 2012), (STARR-seq) (Arnold et al., 2013; Vockley et al., 2016)], και συμπληρώνεται με εξελικτικές συγκρίσεις και άμεση ευθυγράμμιση με μελέτες GWAS.

Επιστημονικός στόχος: Αποκωδικοποίηση των μοριακών μηχανισμών συναρμολόγησης προγραμμάτων γονιδιακής έκφρασης που προκαλούνται από ιούς και σχετίζονται με αυτοάνοσους φαινοτύπους, με έμφαση στο ρόλο της δομής της χρωματίνης σε στοιχεία που δρουν *in cis* σε διαφορετικούς τύπους ανθρώπινων κυττάρων που πλήττονται κατά την εμφάνιση σοβαρών αυτοάνοσων νοσημάτων.

[1.2.1] Type 1 Diabetes

Ο νεανικός ή διαβήτης τύπου 1 (T1D: Type 1 Diabetes) είναι μια αυτοάνοση νόσος που προκαλείται από την καταστροφή των β παγκρεατικών κυττάρων και οδηγεί σε εφ όρου ζωής εξάρτηση των ασθενών από τη χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης (Richardson and Horwitz, 2014). Τα κύτταρα β έχουν περιγραφεί ότι εκφράζουν την πλειονότητα των γονιδίων κινδύνου για τον T1D σύμφωνα με μελέτες γονιδιακής έκφρασης και GWAS, και έχουν χαρτογραφηθεί αρκετά SNPs που σχετίζονται με T1D, χωρίς να έχει αποσαφινιστεί πλήρως η αιτιολογική σύνδεση των στοιχείων αυτών με κάποιο μοριακό μηχανισμό. Ένα από τα πιο αποτελεσματικά περιβαλλοντικά στοιχεία, που παραδοσιακά ερευνάται ως αιτιολογικός παράγοντας του T1D, είναι η μόλυνση από ιούς (π.χ. εντεροϊοί) (Richardson and Horwitz, 2014), αλλά εξακολουθεί να λείπει μια σε βάθος περιγραφή/κατανόηση του μοριακού μηχανισμού αυτου του τύπου της παθογένεσης.

Η υπόθεσή μας είναι ότι η μόλυνση από τον ιό διεγείρει τη διαμόρφωση αμυντικών κυτταρικών αποκρίσεων, οι οποίες σε περιπτώσεις που εμφανίζονται αλλοιωμένες/παρεκκλίνουσες ευνοούν τη δημιουργία προγραμμάτων γονιδιακής έκφρασης που σχετίζονται με το T1D και μπορούν να οδηγήσουν σε αυτοάνοσους φαινοτύπους. Στόχος μας είναι να διερευνήσουμε οποιαδήποτε μοριακή συνέργεια μεταξύ ιών, επιγονιδιωματικών χαρακτηριστικών και γενετικής προδιάθεσης (SNPs) στην καθιέρωση του φαινοτύπου T1D, ένα επίτευγμα που θα είναι ευεργετικό για την ανάπτυξη εξατομικευμένων διαγνωστικών εργαλείων, σχεδιασμού φαρμάκων και εξατομικευμένων θεραπευτικών εφαρμογών. Κατά συνέπεια, εγκαθιδρύσαμε συστήματα μοντέλων κυτταροκαλλιέργειας β παγκρεατικών κυττάρων ποντικού και ανθρώπου (σε συνεργασία με τον Δρ. Σεραφειμίδη) και εφαρμόσαμε αποτελεσματικά την πειραματική μας στρατηγική πριν και μετά τη μόλυνση από ιό, η οποία συμπληρώνεται από εξελικτικές αναλύσεις και συγκρίσεις μεταξύ διαφορετικών ειδών (ποντίκι και άνθρωπο) και άμεση ευθυγράμμιση με δημοσιευμένες μελέτες GWAS. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν σημαντική συμμετοχή της δομής της χρωματίνης και των επιγονιδιωματικών χαρακτηριστικών στη συναρμολόγηση ρυθμιστικών στοιχείων που δρουν *in cis*, όπως οι TEs και SEs που είναι κρίσιμα για τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης των β κυττάρων που επάγεται από τον ιό. Είναι σημαντικό ότι ανακαλύψαμε ότι πολύ γνωστά αντι-ιϊκά-, β-παγκρεατικά- και γονίδια και σχετιζόμενα με τον T1D είναι ενσωματωμένα εξ ολοκλήρου ή εν μέρει σε γονιδιωματικούς τόπους κατά μήκος των οποίων ανασυστόνται εκτεταμένοι SEs, *in vivo*. Ο μαζικός παράλληλος *in vivo* λειτουργικός χαρακτηρισμός των SNPs έδειξε ενδιαφέροντα πρότυπα αλλαγών της ικανότητας των εξεταζόμενων στοιχείων που δρουν *in cis* στη δημιουργία μεταγραφικής ρυθμιστικής ενεργότητας υπό την ενσωμάτωση των SNPs. Στόχος μας είναι η πλήρης αποσαφήνιση των παραπάνω αλληλεπιδράσεων και, ως εκ τούτου, έχουμε δημιουργήσει μια επιστημονική συνεργασία με κλινικούς ιατρούς του Διαβητολογικού Κέντρου της Ιατρικής Σχολής Αθηνών που βρίσκεται στο Λαϊκό Γενικό Νοσοκομείο και διευθύνεται από τον καθηγητή Τεντολούρη. Το επόμενο βήμα μας είναι να προχωρήσουμε στη λεπτομερή χαρτογράφηση των λειτουργικά χαρακτηρισμένων SNPs σε δείγματα αίματος που προέρχονται από ασθενείς με T1D, απομονωμένα από συγγενείς πρώτου βαθμού, για να παρακολουθήσουμε οποιαδήποτε πιθανή συσχέτιση και μοριακή συνέργεια μεταξύ μόλυνσης από ιό, λειτουργικών μη κωδικών τμημάτων του γονιδιώματος, και SNPs στην εξέλιξη των μη φυσιολογικών προγραμμάτων γονιδιακής έκφρασης που χαρακτηρίζουν την ανάπτυξη του T1D. **Το έργο αυτό έχει υποστηριχθεί από ερευνητικές επιχορηγήσεις από την Gilead Sciences Hellas, το Ίδρυμα Αντωνίου και Ιωάννη Αγγελικούση και πρόσφατα εγκρίθηκε για χρηματοδότηση από το**

Ίδρυμα Α. Γ. Λεβέντη (εργαστήριο Μ.Α). Η πρώτη ερευνητική εργασία βρίσκεται υπό προετοιμασία (Koutsi et al., 2022).

Έργα σε εξέλιξη σε αρχικό στάδιο

[1.2.2] HIV-Atlas

Το Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσοβιολογικής Ανεπάρκειας (AIDS) προκαλείται από τον ιό HIV-1 που στοχεύει κυρίως τα βοηθητικά κύτταρα CD4+ Th του ανοσοποιητικού συστήματος. Η ενεργοποίηση του HIV οδηγεί σε θάνατο των κυττάρων CD4+ Th με αποτέλεσμα τη σταδιακή μείωση του πληθυσμού τους, φαινόμενο που οδηγεί σε δραματική απορρύθμιση των αμυντικών λειτουργιών στον άνθρωπο. Αν και θεμελιώδεις μελέτες έχουν επισημάνει κρίσιμα φαινόμενα που συνοδεύουν τα στάδια της μόλυνσης από τον ιό HIV, της ενσωμάτωσης και της ενεργοποίησης του γονιδιώματος [German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup 'Assessment of Pathogens Transmissible by Blood', 2016], ένα σημαντικό μέρος του μοριακού μηχανισμού παραμένει άγνωστο και πολλά βασικά επιστημονικά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα. Στοχεύουμε να καλύψουμε αυτό το κενό γνώσης μελετώντας κρίσιμες πτυχές της ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης του CD4+ Th κατά τη μετάβασή από την κατάσταση ύπνωσης στην κατάσταση ενεργοποίησης του γενετικού υλικού του HIV. Η επιστημονική μας στρατηγική επικεντρώνεται στην αποκωδικοποίηση του προγράμματος γονιδιακής έκφρασης πριν και κατά την άφιξη εξωκυτταρικών ερεθισμάτων σε CD4+ μολυσμένα με HIV-1. Επιπλέον, στοχεύουμε στη μελέτη της πρόσδεσης στο γονιδίωμα κρίσιμων μεταγραφικών παραγόντων όπως ο NFκB, και της στρατολόγησης συν-ενεργοποιητών όπως το σύμπλεγμα Mediator 1 και το BRD4. Στόχος είναι να ολοκληρώσουμε τη χαρτογράφηση των εξειδικευμένων για τον HIV ρυθμιστικών cis στοιχείων (π.χ. TEs, SEs). Επιπλέον, στοχεύουμε να διερευνήσουμε το επιγονιδίωμα των λανθανόντων και ενεργοποιημένων κυττάρων HIV-1 CD4+ πριν και κατά την άφιξη των σημάτων που ενεργοποιούν το γονιδίωμα του HIV σε κύτταρα CD4+. Οι αναλύσεις των επιγενετικών χαρακτηριστικών των επιφανειών της χρωματίνης θα βοηθήσουν στην κατανόηση των αιτιών και των συνεπειών της λειτουργίας των ρυθμιστικών στοιχείων που δρουν *in cis* στη μόλυνση από τον ιό HIV. Κατά την υλοποίηση αυτού του έργου θα συνεργαστούμε με το εργαστήριο της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Πατρών που εξειδικεύεται στην έρευνα για τον HIV και διευθύνει η Καθηγήτρια Μουζάκη. **Το έργο αυτό εγκρίθηκε πρόσφατα για χρηματοδότηση από την Gilead Sciences Hellas (εργαστήριο Μ.Α).**

[1.2.3] COVID-19 *genomics* investigations

Αυτό το έργο είναι μέρος της συνεργασίας μας με το εργαστήριο του Δρ. Ανδρεάκου στο BRFAA.

Το πρόσφατο δραματικό φαινόμενο της εξάπλωσης του ιού SARS-CoV-2 μεταξύ των ανθρώπινων πληθυσμών και η επακόλουθη εγκατάσταση της νόσου COVID-19 (Andreakos and Tsiodras, 2020· Xie et al., 2020) η οποία χαρακτηρίζεται από ποικίλους φαινοτύπους που κυμαίνονται από πυρετό και αναπνευστικές δυσκολίες έως οξεία αναπνευστική δυσχέρεια και θάνατο (Huang et al., 2020; Zhu et al., 2020), αποτελεί παράδειγμα της ικανότητας των ιών να προκαλούν επιβλαβείς επιπτώσεις στην ανθρώπινη ομοιόσταση, την υγεία και τη μακροζωία, που διευκολύνεται από την ανάπτυξη αυτοάνοσων φαινομένων. Έχοντας απαντήσει μια σειρά θεμελιωδών ερωτημάτων που σχετίζονται με τη δομή της χρωματίνης και τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης σε ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα και Β-λεμφοκύτταρα, προχωρήσαμε και αρχικά ερευνήσαμε τη διαμόρφωση των προγραμμάτων γονιδιακής έκφρασης κατά τη μόλυνση από SARS-CoV-2 με εφαρμογή μετα-ανάλυσης δημοσίως διαθέσιμων δεδομένων. Εν συντομία, επιλέξαμε το GSE162835 (που περιγράφεται στο Jain R et al., 2021), το οποίο περιλαμβάνει δεδομένα RNA-seq που προέρχονται από ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα από μια ομάδα ασθενών και δείγματα ελέγχου που προέρχονται από υγιή άτομα. Τα κρούσματα κατηγοριοποιήθηκαν σε ήπια (ασυμπτωματικά), μέτρια και σοβαρά. Προχωρήσαμε σε ανάλυση διαφορικής γονιδιακής έκφρασης μεταξύ των δειγμάτων των διαφορετικών ομάδων ασθενών και των δειγμάτων ελέγχου και συγκρίναμε τα αυξημένα γονίδια (>2 FC) σε ασθενείς με αυτά που προέρχονται από τις μελέτες μας σε κύτταρα HeLa που έχουν μολυνθεί με τον ιό Sendai για 6 ώρες. Τα αποτελέσματα αναδεικνύουν κοινά πρότυπα ταξινόμησης και ενεργοποίησης γονιδίων μεταξύ των HeLa και των δεδομένων που προέρχονται από τον COVID-19. Αυτό το κοινό

πρότυπο μεταγραφικού συντονισμού και αλλαγών της γονιδιακής έκφρασης που παρατηρείται υποδηλώνει ότι τα ανθρώπινα κύτταρα χρησιμοποιούν εξ ολοκλήρου ή εν μέρει καθολικούς μοριακούς μηχανισμούς για την καταπολέμηση των επιβλαβών συνθηκών της μόλυνσης από ιούς. Στη συνέχεια, προχωρήσαμε στη λεπτομερή σύγκριση των TEs και SEs των κυττάρων HeLa και ταυτοποιήσαμε αρκετά ρυθμιστικά στοιχεία που δρουν in cis και συγκροτούνται κοντά στα γονίδια που σχετίζονται με την COVID-19. Επιπλέον, πραγματοποιήσαμε μετα-ανάλυση δεδομένων που προέρχονται από μια μελέτη (Ferrarini MG et al., 2021) που διερευνά τη λειτουργία μεταθετών στοιχείων (στοιχεία DNA και ρετροτρανσποζόνια) σε κυτταρικές σειρές από το ανθρώπινο αναπνευστικό σύστημα κατά τη διάρκεια μόλυνσης με SARS-CoV- 2. Τα μεταθετά στοιχεία συσσωρεύονται σε τομείς του γονιδιώματος με ρυθμιστική δραστηριότητα και, ως εκ τούτου, προχωρήσαμε στη σύγκριση των δεδομένων μας, συμπεριλαμβανομένων των λειτουργικών TEs και SEs που ρυθμίζονται από τον ιό με τα ρετροτρανσποζόνια της μελέτης. Η μελέτη υποδεικνύει ότι ένας πληθυσμός των ρυθμιστικών στοιχείων που δρουν *in cis* στα HeLa είναι ενσωματωμένος στα ρετροτρανσποζόνια που ρυθμίζονται κατά τη μόλυνση από SARS-CoV-2 και περιγράφονται στο Ferrarini MG et al 2021. Έτσι, επί του παρόντος, επεκτείνουμε τις επιστημονικές μας μελέτες σε επιθηλιακά, πνευμονικά και εντερικά κύτταρα κατά το σχηματισμό των αντι-ιϊκών λειτουργιών τους ενάντια στον SARS-CoV-2. Το έργο θα υλοποιηθεί με την εφαρμογή της πειραματικής μας στρατηγικής σε μοντέλα-συστήματα κυτταρικών σειρών και κλινικά δείγματα. Το έργο αυτό έχει υποστηριχθεί από ερευνητική επιχορήγηση από το Ίδρυμα Αντωνίου και Ιωάννη Αγγελικούση και πρόσφατα εγκρίθηκε για χρηματοδότηση από το Ίδρυμα Α. Γ. Λεβέντη (εργαστήριο Μ.Α).

Μέλη του Εργαστηρίου

1) Μαριάννα Κούτση M.Sc, Υποψήφια Διδάκτωρ (2020-σήμερα): Η Μαριάννα Κούτση είναι μια εξαιρετική νεαρή ερευνήτρια που χαρακτηρίζεται από προηγμένες επιστημονικές δεξιότητες. Με την ολοκλήρωση του προπτυχιακού και μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών (στο εργαστήριο μου) έλαβε πρόταση από την Ιατρική Σχολή Αθηνών να συμμετάσχει στο διδακτορικό πρόγραμμα σπουδών. Έχει λάβει δύο φορές αναγνωρισμένες υποτροφίες για τις προπτυχιακές σπουδές της, έχει συμμετάσχει δύο φορές σε διεθνή θερινά προγράμματα και έχει πραγματοποιήσει δύο παρουσιάσεις επιστημονικών αναρτήσεων (poster presentations) ως πρώτη συγγραφέας σε Πανελλήνιο Συνέδριο. Πρόσφατα συμμετείχε για πρώτη φορά ως συγγραφέας σε επιστημονική δημοσίευση. Αποτελεί μέλος της ερευνητικής μου ομάδας που υλοποιεί ερευνητικά προγράμματα που χρηματοδοτούνται από μη κερδοσκοπικούς οργανισμούς. Συμμετέχει ως κύριο μέλος σε συνεργατικά έργα του εργαστηρίου μου με ερευνητικές ομάδες από την Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ (Καθηγητής Ν. Τεντολούρης) και την Οδοντιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ (Καθηγητής Κ. Τόσιος, Α. Τσολάκης). Το επιστημονικό έργο της επικεντρώνεται στην κατανόηση της κατηγοριοποίησης του μη κωδικού μέρους του γονιδιώματος (ενισχυτές, υπερ-ενισχυτές, επαναλαμβανόμενα στοιχεία) κατά την ομοιόσταση και την παθογένεση σε κύτταρα θηλαστικών πριν και κατά τη δημιουργία στρεσογόνων περιβαλλοντικών συνθηκών μόλυνσης από τον ιό. Χρησιμοποιεί ως συστήματα-μοντέλα καλλιέργειες κυττάρων ανθρώπου και ποντικού που περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων επιθηλιακά κύτταρα, Β-λεμφοκύτταρα, β παγκρεατικά κύτταρα, και διερευνά μηχανιστικά τη δημιουργία σοβαρών παθογόνων φαινοτύπων αυτοανοσίας που σχετίζονται με ασθένειες, π.χ. Διαβήτης τύπου 1 (T1D). Έχει άριστη εμπειρία στην ανάπτυξη και διατήρηση καλλιεργειών ανθρώπινων κυττάρων, σε πειράματα βιοχημείας και λειτουργικής γονιδιωματικής, σε αναλύσεις βιοπληροφορικής και σε εφαρμογές υπολογιστικής βιολογίας.

2) Μαρία-Ελένη Πούλιου M.Sc, Υποψήφια Διδάκτωρ (2021-σήμερα): Η Μαρία-Ελένη Πούλιου είναι μια εξαιρετική νέα ερευνήτρια που χαρακτηρίζεται από προηγμένες επιστημονικές δεξιότητες. Με την ολοκλήρωση των προπτυχιακών σπουδών της (integrated MSc) έλαβε πρόταση από την Ιατρική Σχολή Αθηνών για συμμετοχή στο διδακτορικό πρόγραμμα σπουδών. Έχει συμμετάσχει δύο φορές σε επιστημονικά συνέδρια και ως συγγραφέας σε επιστημονική ανάρτηση (poster) σε Πανελλήνιο Συνέδριο. Αποτελεί μέλος της ερευνητικής μου ομάδας που υλοποιεί ερευνητικά προγράμματα που χρηματοδοτούνται από μη κερδοσκοπικούς οργανισμούς. Συμμετέχει ως κύριο μέλος σε συνεργατικά έργα του εργαστηρίου μου με ερευνητικές ομάδες από την Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ (Καθηγήτρια Χ. Πιπέρη) και την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Πατρών (Καθηγήτρια Α. Μουζάκη). Το έργο της επικεντρώνεται στην ανάλυση των λειτουργικών τμημάτων του μη κωδικού μέρους του γονιδιώματος (υπερ-ενισχυτές, επαναλαμβανόμενα στοιχεία) κατά την ομοιόσταση και την παθογένεση σε κύτταρα θηλαστικών και την διερεύνηση της εξελικτικής προέλευσής τους. Η έρευνά της προσανατολίζεται στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών

της ανθρώπινης κυτταρικής απόκρισης κατά τη διάρκεια της μόλυνσης από τον ιό HIV και της εξέλιξης του καρκίνου κατά τη διάρκεια της ιογενούς μόλυνσης στον εγκέφαλο. Χρησιμοποιεί ως μοντέλα-συστήματα καλλιέργειες κυττάρων ανθρώπου και ποντικού που περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων επιθηλιακά κύτταρα, Β-λεμφοκύτταρα και νευρωνικά κύτταρα. Έχει άριστη εμπειρία στην ανάπτυξη και διατήρηση καλλιεργειών ανθρώπινων κυττάρων, σε πειράματα γονιδιωματικής, σε αξιολόγηση ογκωδών δεδομένων αλληλούχισης νέας γενιάς, σε αναλύσεις φυλογονιδιακού αποτυπώματος, σε αναλύσεις βιοπληροφορικής και σε εφαρμογές υπολογιστικής βιολογίας.

3) Λυδία Χαμπέζου Μεταπτυχιακή φοιτήτρια (2020-σήμερα): Η Λυδία Χαμπέζου είναι μια εξαιρετική νεαρή ερευνήτρια που χαρακτηρίζεται από προηγμένες επιστημονικές δεξιότητες. Ύστερα από την αποφοίτησή της από το Τμήμα Μαθηματικών αποφάσισε να ακολουθήσει τη βιοστατιστική ως το επόμενο βήμα της ακαδημαϊκής της πορείας. Έτσι, συνδυάζει τις στατιστικές και υπολογιστικές γνώσεις της και τον σχεδιασμό αλγορίθμων για να ερμηνεύσει και να περιγράψει με ακρίβεια τα αποτελέσματα που προέρχονται από πολύπλοκα σύνολα δεδομένων που λαμβάνονται συνήθως από πειράματα αλληλούχισης νέας γενιάς. Αποτελεί μέλος της ερευνητικής μου ομάδας που υλοποιεί ερευνητικά προγράμματα που χρηματοδοτούνται από μη κερδοσκοπικούς οργανισμούς. Υπήρξε συγγραφέας σε επιστημονική ανάρτηση (poster) σε Πανελλήνιο Συνέδριο. Έχει άριστη εμπειρία στην εφαρμογή υπολογιστικών εργαλείων για την πρόβλεψη/εντοπισμό ενισχυτών και υπερ-ενισχυτών που διαμορφώνονται/ανασυστόνται στα γονιδιώματα των θηλαστικών, στη στατιστική ανάλυση, στην ταξινόμηση ομάδων γονιδίων και στην εξελικτική ανάλυση των cis-στοιχείων που μας ενδιαφέρουν.

Στοιχεία Μεθοδολογίας

1) Cell culture platforms: Human and mouse cells are developed in ideal tissue culture conditions (5% CO2, 37 °C) in complete mediums supplemented with Bovine Fetal Serum (FBS), antibiotics (PenStrep) and Glutamax.

(2) *Virus-Infection*: *Sendai-Virus* is traditionally utilized by our laboratory and others to perform Infection in eukaryotic cells according to the instructions of the manufacturer (Charles River Laboratories) as described in (Agelopoulos and Thanos 2006). *Sendai-Virus* is an effective agonist of antiviral-and immuno-inflammatory transcription since upon its association to pattern recognition receptors (PRRs) triggers distinct arms of the signal transduction pathways, that incorporate the action of regulatory molecules (e.g. kinases), and leads to the activation, nuclear translocation, and on-genome distribution of a repertoire of *Virus*-stimulated transcription factors (TFs) (e.g. NFκB, IRFs) effective for transcriptional reprogramming of human cells (Freaney et al., 2013; Lavigne et al., 2015). This fact leads to the mounting of innate antiviral and immuno-inflammatory defense cellular responses.

(3) RNA-seq protocol: Upon RNA isolation and polyA-based selection the material is subjected to cDNA synthesis and multiplexed-library preparation followed by Illumina-based deep sequencing according to the Truseq-RNA-seq protocol (Mortazavi et al., 2008).

(4) DNaseI-seq protocol: Intact isolated nuclei from β-pancreatic cells become subjected to DNaseI digestion followed by agarose-gel-based size-selection of the open-chromatin-derived-DNA fragments, complemented by multiplexed-library preparation and illumina-based-sequencing (John et al., 2013)

(5) ChIP-seq protocol: We apply our established ChIP protocols (Agelopoulos and Thanos 2006; Agelopoulos et al., 2012; Ford et al 2014) followed by Illumina-based-sequencing.

(6) STARR-seq: We apply the fundamental protocol established at the A. Stark laboratory at the IMP institute in Vienna and described in Arnold et al., 2013 with certain modifications. For instance, we have slightly altered the core promoter structure by introducing an Sp1 binding site (Nolis et al, 2009). STARR-seq recombination assays are performed by the application of the In-Fusion HD cloning protocol followed by transformation into E.coli high-efficiency competent cells. Multiplexed ChIP-STARR-seq libraries are analyzed by deep-sequencing prior and upon their transfection in cell cultures, a step that secures for the correct construction and accurate representation of the sum of the fragments incorporated at equal levels. Synthetic-STARR-seq assays: In silico, design of thousands of unique fragments composed by wild type and mutant versions of regulatory elements of interest has been performed by the application of “in-house” computational pipelines. The molecular indexing of the fragments has been achieved by the introduction of

unique 8 nt barcodes as 5’ prime extensions in each individual sequence through the application of an algorithm kindly provided to us by Agilent technologies.

(7) Bioinformatics Data Analyses and Computational Biology Tools: Sequencing reads from RNA-seq and ChIP-seq or DNaseI-seq experiments are mapped to the reference genome by applying HISAT2 and Bowtie2 (Langmead and Salzberg, 2012) respectively. Differentially expressed genes are identified using Deseq2 and peak-calling is performed by MACS2 (Zhang et al., 2008). Computational analysis programs such as EnrichR (Kuleshov et al., 2016), DAVID (Huang et al., 2007) ISMARA (Balwierz et al., 2014) and GREAT (McLean et al., 2010) are utilized for GO classification. Heatmaps are created using Deeptools (Ramirez et al., 2016) Motif discovery and further analysis is performed using the MEME-ChIP, FIMO and MAST tools programs and SEs are identified with ROSE algorithm (Ranking Ordering of Super- Enhancers) (Whyte et al., 2013; Lovén et al., 2013).

Βιβλιογραφία

1. Virgin HW. The virome in mammalian physiology and disease. Cell. 2014 Mar 27;157(1):142-50. doi: 10.1016/j.cell.2014.02.032.
2. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, Peters MG, Lai CL. Hepatitis B virus infection. Nat Rev Dis Primers. 2018 Jun 7;4:18035. doi: 10.1038/nrdp.2018.35.
3. Iwasaki A, Pillai PS. Innate immunity to influenza virus infection. Nat Rev Immunol. 2014 May;14(5):315-28. doi: 10.1038/nri3665.
4. Foxman EF, Iwasaki A. Genome-virome interactions: examining the role of common viral infections in complex disease. Nat Rev Microbiol. 2011 Apr;9(4):254-64. doi: 10.1038/nrmicro2541.
5. Canny SP, Goel G, Reese TA, Zhang X, Xavier R, Virgin HW. Latent gammaherpesvirus 68 infection induces distinct transcriptional changes in different organs. J Virol. 2014 Jan;88(1):730-8. doi: 10.1128/JVI.02708-13.
6. Andreakos E, Tsiodras S. COVID-19: lambda interferon against viral load and hyperinflammation. EMBO Mol Med. 2020 Jun 8;12(6):e12465. doi: 10.15252/emmm.202012465.
7. Xie J, Zhu Y. Association between ambient temperature and COVID-19 infection in 122 cities from China. Sci Total Environ. 2020 Jul 1;724:138201. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138201
8. Mortazavi A, Williams BA, McCue K, Schaeffer L, Wold B. Mapping and quantifying mammalian transcriptomes by RNA-Seq. Nat Methods. 2008 Jul;5(7):621-8. doi: 10.1038/nmeth.1226.
9. John S, Sabo PJ, Canfield TK, Lee K, Vong S, Weaver M, Wang H, Vierstra J, Reynolds AP, Thurman RE, Stamatoyannopoulos JA. Genome-scale mapping of DNase I hypersensitivity. Curr Protoc Mol Biol. 2013 Jul;Chapter 27:Unit 21.27. doi: 10.1002/0471142727.mb2127s103.
10. Agelopoulos M, Thanos D. Epigenetic determination of a cell-specific gene expression program by ATF-2 and the histone variant macroH2A. EMBO J. 2006 Oct 18;25(20):4843-53. doi: 10.1038/sj.emboj.7601364.
11. Ford E, Nikopoulou C, Kokkalis A, Thanos D. A method for generating highly multiplexed ChIP-seq libraries. BMC Res Notes. 2014 May 22;7:312. doi: 10.1186/1756-0500-7-312.
12. Agelopoulos M, McKay DJ, Mann RS. Developmental regulation of chromatin conformation by Hox proteins in Drosophila. Cell Rep. 2012 Apr 19;1(4):350-9. doi: 10.1016/j.celrep.2012.03.003.
13. Arnold CD, Gerlach D, Stelzer C, Boryń ŁM, Rath M, Stark A. Genome-wide quantitative enhancer activity maps identified by STARR-seq. Science. 2013 Mar 1;339(6123):1074-7. doi: 10.1126/science.1232542. Epub 2013 Jan 17.
14. Vockley CM, D'Ippolito AM, McDowell IC, Majoros WH, Safi A, Song L, Crawford GE, Reddy TE. Direct GR Binding Sites Potentiate Clusters of TF Binding across the Human Genome. Cell. 2016 Aug 25;166(5):1269-1281.e19. doi: 10.1016/j.cell.2016.07.049.
15. Richardson SJ, Horwitz MS. Is type 1 diabetes "going viral"? Diabetes. 2014 Jul;63(7):2203-5. doi: 10.2337/db14-0510.
16. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup ‘Assessment of Pathogens Transmissible by Blood’. Human Immunodeficiency Virus (HIV). Transfus Med Hemother. 2016 May;43(3):203-22. doi: 10.1159/000445852.
17. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q,

Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
18. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
19. Jain R, Ramaswamy S, Harilal D, Uddin M, Loney T, Nowotny N, Alsuwaidi H, Varghese R, Deesi Z, Alkhajeh A, Khansaheb H, Alsheikh-Ali A, Abou Tayoun A. Host transcriptomic profiling of COVID-19 patients with mild, moderate, and severe clinical outcomes. Comput Struct Biotechnol J. 2020 Dec 17;19:153-160. doi: 10.1016/j.csbj.2020.12.016.
20. Ferrarini MG, Lal A, Rebollo R, Gruber AJ, Guarracino A, Gonzalez IM, Floyd T, de Oliveira DS, Shanklin J, Beausoleil E, Pusa T, Pickett BE, Aguiar-Pulido V. Genome-wide bioinformatic analyses predict key host and viral factors in SARS-CoV-2 pathogenesis. Commun Biol. 2021 May 17;4(1):590. doi: 10.1038/s42003-021-02095-0.
21. Freaney JE, Kim R, Mandhana R, Horvath CM. Extensive cooperation of immune master regulators IRF3 and NFκB in RNA Pol II recruitment and pause release in human innate antiviral transcription. Cell Rep. 2013 Sep 12;4(5):959-73. doi: 10.1016/j.celrep.2013.07.043.
22. Lavigne MD, Vatsellas G, Polyzos A, Mantouvalou E, Sianidis G, Maraziotis I, Agelopoulos M, Thanos D. Composite macroH2A/NRF-1 Nucleosomes Suppress Noise and Generate Robustness in Gene Expression. Cell Rep. 2015 May 19;11(7):1090-101. doi: 10.1016/j.celrep.2015.04.022.
23. Nolis IK, McKay DJ, Mantouvalou E, Lomvardas S, Merika M, Thanos D. Transcription factors mediate long-range enhancer-promoter interactions. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Dec 1;106(48):20222-7. doi: 10.1073/pnas.0902454106.
24. Langmead B, Salzberg SL. Fast gapped-read alignment with Bowtie 2. Nat Methods. 2012 Mar 4;9(4):357-9. doi: 10.1038/nmeth.1923.
25. Zhang Y, Liu T, Meyer CA, Eeckhoute J, Johnson DS, Bernstein BE, Nusbaum C, Myers RM, Brown M, Li W, Liu XS. Model-based analysis of ChIP-Seq (MACS). Genome Biol. 2008;9(9):R137. doi: 10.1186/gb-2008-9-9-r137.
26. Kuleshov MV, Jones MR, Rouillard AD, Fernandez NF, Duan Q, Wang Z, Koplev S, Jenkins SL, Jagodnik KM, Lachmann A, McDermott MG, Monteiro CD, Gundersen GW, Ma'ayan A. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. Nucleic Acids Res. 2016 Jul 8;44(W1):W90-7. doi: 10.1093/nar/gkw377.
27. Huang DW, Sherman BT, Tan Q, Collins JR, Alvord WG, Roayaei J, Stephens R, Baseler MW, Lane HC, Lempicki RA. The DAVID Gene Functional Classification Tool: a novel biological module-centric algorithm to functionally analyze large gene lists. Genome Biol. 2007;8(9):R183. doi: 10.1186/gb-2007-8-9-r183.
28. Balwierz PJ, Pachkov M, Arnold P, Gruber AJ, Zavolan M, van Nimwegen E. ISMARA: automated modeling of genomic signals as a democracy of regulatory motifs. Genome Res. 2014 May;24(5):869-84. doi: 10.1101/gr.169508.113.
29. McLean CY, Bristor D, Hiller M, Clarke SL, Schaar BT, Lowe CB, Wenger AM, Bejerano G. GREAT improves functional interpretation of cis-regulatory regions. Nat Biotechnol. 2010 May;28(5):495-501. doi: 10.1038/nbt.1630.
30. Ramírez F, Dündar F, Diehl S, Grüning BA, Manke T. deepTools: a flexible platform for exploring deep-sequencing data. Nucleic Acids Res. 2014 Jul;42(Web Server issue):W187-91. doi: 10.1093/nar/gku365.
31. Whyte WA, Orlando DA, Hnisz D, et al. Master transcription factors and mediator establish super-enhancers at key cell identity genes. Cell. 2013;153(2):307-319. doi:10.1016/j.cell.2013.03.035.
32. Lovén J, Hoke HA, Lin CY, et al. Selective inhibition of tumor oncogenes by disruption of super-enhancers. Cell. 2013;153(2):320-334. doi:10.1016/j.cell.2013.03.036.

Alumni of the laboratory who currently conduct biomedical research abroad:

- **Alexandra Kouroukli: PhD student at the Human Genetics Institute of the University of Ulm**
- **Marili Vasilogianni: PhD student at the Royal Veterinary College (University of London)**

Συνεργαζόμενοι Ερευνητές

ΙΠΒΕΑΑ

- **Δρ. Θάνος Δ.**
- **Δρ. Σεραφειμίδης Γ.**
- **Δρ. Ράμπιας Θ.**
- **Δρ. Ανδρεάκος Ε.**

Ιατρική σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

- **Δρ. Μουζάκη Α.**
- **Δρ. Γεωργακόπουλος Α.**

ΕΚΠΑ Ιατρική Σχολή

- **Δρ. Τεντολούρης Ν.**
- **Δρ. Πιπέρη Χ.**

ΕΚΠΑ Οδοντιατρική Σχολή

- **Δρ. Τόσιος Κ.**
- **Δρ. Τσολάκης Α.**

Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών στο Εθνικό Κέντρο Έρευνας και Τεχνολογικής Ανάπτυξης (ΙΝΕΒ | ΕΚΕΤΑ)

INAB | Institute of Applied Biosciences

CERTH | Centre for Research and Technology Hellas

- **Δρ. Σταματόπουλος Κ.**
- **Δρ. Λαΐδου Μ.**