

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ευαγγελία Παπακωσταντή

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2019

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	3
2. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΘΕΣΕΙΣ-ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΔΡΟΜΙΑ	3
3. ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ	3
4. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΓΓΡΑΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ	4
A. ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ	4
B. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ	4
• Ερευνητικά άρθρα (research articles)	4
• Άρθρα ανασκόπησης (reviews)	6
5. ΔΕΙΚΤΕΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ & ΑΝΑΦΟΡΕΣ	7
6. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ	7
A. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ	7
B. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ	13
• ΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ	13
• ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ	13
7. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ	14
• ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΕΣ	14
• ΚΡΙΣΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΓΙΑ ΔΙΕΘΝΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ	15
• ΜΕΛΟΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΛΛΟΓΟΥΣ	15
• ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ	15
8. ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ & ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΟ ΕΡΓΟ	16
9. ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ	16
• ΜΑΘΗΜΑΤΑ	16
• ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΒΛΕΨΗ	16
• ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΦΟΙΤΗΤΩΝ	18
• ΜΕΛΟΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΩΝ ΕΠΙΤΡΟΠΩΝ	18
10. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ	18
11. ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ	21

1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο:	Ευαγγελία Παπακωσταντή
Διεύθυνση εργασίας:	Τομέας Βασικών Ιατρικών Επιστημών, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Βασιλικά Βουτών, 71003 Ηράκλειο
Υπηκοότητα:	Ελληνική
Οικογενειακή κατάσταση:	Έγγαμη, 1 τέκνο
Τηλ. εργασίας:	2810 394554
E-mail address:	eparak@med.uoc.gr

2. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΘΕΣΕΙΣ-ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΔΡΟΜΙΑ

- 2019- :** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης
- 2015- 2019:** Μόνιμη Επίκουρη Καθηγήτρια Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης
- 2011-2015:** Επίκουρη Καθηγήτρια Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης
- 2006-2010:** Λέκτορας Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης.
- 2004-2006:** Senior Researcher στο Ludwig Institute for Cancer Research (Cell Signalling in Cancer Group), University College of London.
- 2003-2004:** Μεταδιδακτορική ερευνήτρια στο Ludwig Institute for Cancer Research (Cell Signalling in Cancer Group), University College of London με υποτροφία από το Ludwig Institute for Cancer Research.
- 2002:** Μεταδιδακτορική υπότροφος από το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ) για εκπόνηση ερευνητικού έργου στο Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης.
- 1999-2001:** Μεταδιδακτορική ερευνήτρια στο πρόγραμμα ΕΚΒΑΝ. Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης.
- 1993-1999:** Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής. Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης. Συμμετοχή σε ερευνητικά προγράμματα ως μεταπτυχιακή ερευνήτρια.

3. ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ

- 1999** Διδακτορική Διατριβή, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης.
- 1992** Πτυχίο Χημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης.

4. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΓΓΡΑΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

A. Διδακτορική διατριβή

Παπακωνσταντή Ε., 1999. Ρόλος του κυτταροσκελετού σε λειτουργικές μεταβολές νεφροσωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων. Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο.

B. Δημοσιεύσεις σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά

• Ερευνητικά άρθρα (research articles)

- B1.** Tzenaki, N., Petropoulou, G., Tzardi, M., DeBree, E., **Papakonstanti, E.A.** A novel role of p110δ PI3K in the nucleus of breast cancer cells (2019, υπό συγγραφή).
- B2.** Tzenaki, N., Kritikos, M., Tzardi, M., DeBree, E., **Papakonstanti, E.A.** Targeting of p110δ PI3K in macrophages is sufficient to prevent BCC and SCC tumor growth and angiogenesis (2019, υπό συγγραφή).
- B3.** Tzenaki, N., Tsapara, A., Xenou, L., Tzardi, M., **Papakonstanti, E.A.** An unexpected role of FAK in breast tumours expressing p110δ PI3K (2019, submitted).
- B4.** Goulielmaki, E., Tzenaki, N., Tzardi, M., DeBree, E., **Papakonstanti, E.** RhoA and p110δ PI3K: a novel double target for the treatment of melanoma (2019, submitted).
- B5.** Goulielmaki, E., Bermudez-Brito, M., Andreou, M., Tzenaki, N., Tzardi, M., De Bree, E., Tsentelierou, E., Makrigiannakis, A. and **Papakonstanti, E.A.** Pharmacological inactivation of the PI3K p110δ prevents breast tumour progression by targeting cancer cells and macrophages. *Cell Death & Disease* (2018), 9(6):678
- B6.** Tzenaki, N., Aivaliotis, M., **Papakonstanti E.A.** Focal adhesion kinase phosphorylates the phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 under the control of p110δ phosphoinositide-3 kinase. *FASEB J* (2015), 29(12), 4840-52.
- B7.** Vergetaki, A., Jeschke, U., Vrekoussis, T., Taliouri, E., Sabatini, L., **Papakonstanti, E.A.**, Makrigiannakis A. Galectin-1 overexpression in endometriosis and its regulation by neuropeptides (CRH, UCN) indicating its important role in reproduction and inflammation. *PLoS One*. (2014) 9(12):e114229.
- B8.** Velegraki, M., **Papakonstanti, E.A.**, Mavroudi, I., Psyllaki, M., Tsatsanis, C., and Papadaki, E.A. Impaired clearance of apoptotic cells leads to HMGB1 release in the bone-marrow of MDS patients and induces TLR4-mediated cytokine production. *Haematologica* (2013), 98(8):1206-15.

- B9.** Vergetaki, A., Jeschke, U., Vrekoussis, T., Sabatini, L., Taliouri, E., Christoforaki, V., **Papakonstanti, E.A.**, Makrigiannakis, A. Overexpression of CRH, UCN, CRHR1 AND CRHR2 in ectopic endometrium of women with endometriosis *PLoS One* (2013), 8(4):e62313.
- B10.** Tzenaki, N., Andreou, M., Stratigi, K., Vergetaki, A., Makrigiannakis, A., Vanhaesebroeck, B., **Papakonstanti, E.A.** High levels of p110 δ PI3K expression in solid tumour cancer cells suppresses PTEN activity, generating cellular sensitivity to p110 δ inhibitors through PTEN activation. *FASEB J* (2012) 26(6), 2498-2508.
- B11.** Zwaenepoel O., Tzenaki, N., Vergetaki, A., Makrigiannakis, A., Vanhaesebroeck B., **Papakonstanti E.A.** Functional CSF-1 receptors are located at the nuclear envelope and activated via the p110 δ isoform of PI 3-kinase. *FASEB J* (2012) 26 (2), 691-706.
- B12.** **Papakonstanti E.A.**, Zwaenepoel O., Bilancio A., Burns E., Houseman B., Shokat K., Ridley A.J., Vanhaesebroeck B. Distinct roles of class IA PI 3-kinase isoforms in primary and immortalised macrophages. *J Cell Science* (2008) 121, 4124-33.
- B13.** **Papakonstanti E.A.**, Ridley A.J., Vanhaesebroeck B. The p110 δ isoform of PI 3-kinase negatively controls RhoA and PTEN. *EMBO J* (2007) 26, 3050-61.
- B14.** Eickholt B.J., Ahmed A.I., Davies M., **Papakonstanti E.A.**, Pearce W., Starkley M.L., Bilancio A., Need A.C., Smith A.J.H., Hall S.M., Hamers F.P., Giese K.P., Bradbury E.J., Vanhaesebroeck B. Control of axonal growth and regeneration of sensory neurons by p110 δ PI 3-kinase. *PLoS ONE* (2007) 2, e869
- B15.** Kampa M, Kogia C, Theodoropoulos P A, Anezinis P, Charalampopoulos I, **Papakonstanti E A**, Stathopoulos E N, Hatzoglou A, Stournaras C, Gravanis A, Castanas E. Activation of membrane androgen receptors potentiates the antiproliferative effects of paclitaxel on human prostate cancer cells. *Mol. Cancer Therapeutics* (2006) 5, 1342-51.
- B16.** Hatzoglou A*, Kampa M*, Kogia C*, Charalampopoulos I., Theodoropoulos P.A., Anezinis P., Dambaki C., **Papakonstanti E.A.**, Stathopoulos E.N., Stournaras C., Gravanis A. and Castanas E. Membrane androgen receptor activation induces apoptotic regression of human prostate cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab.* (2005) 90, 893-903. (*equal contributors)
- B17.** **Papakonstanti E.A.**, and Stournaras C. TNF α promotes survival of OK cells via Cdc42-induced PLC- γ 1 activation and actin filament redistribution. *Mol Biol Cell* (2004) 15, 1273-86.
- B18.** Kampa M., **Papakonstanti E.A.**, Alexaki V-I., Hatzoglou A., Stournaras C. and Castanas E. The opioid agonist ethylketocyclazocine reverts the rapid, non-genomic, effects of membrane testosterone receptors in the human prostate LNCaP cell line. *Exp. Cell Research* (2004) 294, 434-45.

- B19.** Kallergi G., Tsapara A., Kampa M., **Papakonstanti E. A.**, Krasagakis K., Castanas E., and Stournaras C. Distinct signaling pathways regulate differential opioid effects on actin cytoskeleton in malignant MCF7 and nonmalignant MCF12A human breast epithelial cells. *Exp. Cell Res.* (2003) 288, 94-109.
- B20.** **Papakonstanti E.A.**, Kampa M., Castanas E., and Stournaras C. A rapid, non-genomic, signaling pathway regulates the actin reorganization induced by membrane testosterone receptors' activation. *Mol. Endocrinology* (2003) 17, 870-881.
- B21.** Kampa M., **Papakonstanti E.A.**, Hatzoglou A., Stathopoulos S., Stournaras C. and Castanas E. The human prostate cancer cell line LNCaP bears functional membrane testosterone receptors, which increase PSA secretion and modify actin cytoskeleton. *FASEB J* (2002) 16, 1429-1431.
- B22.** **Papakonstanti E.A.**, and Stournaras C. Association of PI-3 kinase with PAK1 leads to direct phosphorylation of actin and cytoskeletal reorganization. *Mol Biol Cell* (2002) 13, 2946-2962.
- B23.** **Papakonstanti E.A.**, Emmanouel D.S., Gravanis A., and Stournaras C. PLC- γ 1 signalling pathway and villin activation are involved in actin cytoskeleton reorganization induced by the Na⁺/P_i cotransport upregulation. *Mol. Medicine* (2000) 6, 303-318.
- B24.** Koukouritaki S.B., Vardaki E.A., **Papakonstanti E.A.**, Lianos E., Stournaras C., and Emmanouel D.S. TNF- α induces actin cytoskeleton reorganization in glomerular epithelial cells involving tyrosine phosphorylation of paxillin and focal adhesion kinase. *Mol. Medicine* (1999) 5, 383-393.
- B25.** Panagiotou, S., Bakogeorgou, E., **Papakonstanti, E.A.**, Hatzoglou, A., Wallet, F., Dussert, C., Stournaras, C., Martin, PM. and Castanas, E. Opioid agonists modify breast cancer cell proliferation by blocking cells to the G₂/M phase of the cycle: Involvement of cytoskeletal elements. *J. Cell. Biochem.* (1999) 73, 204-211.
- B26.** **Papakonstanti, E.A.**, Bakogeorgou, E., Castanas, E., Emmanouel, D.S., Hartig, R. and Stournaras, C. Early alterations of actin cytoskeleton in OK cells by opioids. *J. Cell. Biochem.* (1998) 70, 60-69.
- B27.** Hatzoglou, A., Bakogeorgou, E., **Papakonstanti, E.A.**, Stournaras, C., Emmanouel, D.S. and Castanas, E. Identification and characterization of opioid and somatostatin binding sites in the Opossum Kidney (OK) cell line, and their effect on growth. *J. Cell. Biochem.* (1996) 63, 410-421.
- B28.** **Papakonstanti, E.A.**, Emmanouel, D.S., Gravanis, A. and Stournaras, C. Na⁺/P_i co-transport alters rapidly cytoskeletal protein polymerization dynamics in opossum kidney cells. *Biochem. J.* (1996) 315, 241-247.

• Άρθρα ανασκόπησης (reviews)

- B29.** Goulielmaki, E., Bermudez-Brito, M., **Papakonstanti E.A.** Focus on PTEN regulation *Frontiers in Oncology* (2015), 5:166.

- B30.** Tzenaki, N. and **Papakonstanti E.A.** p110δ PI3 kinase pathway: emerging roles in cancer. *Frontiers in Oncology* (2013) 3:40.
- B31.** Papadopoulou N., **Papakonstanti E.A.**, Kallergi G., Alevizopoulos K., Stournaras C. Membrane androgen receptor activation in prostate and breast tumor cells: molecular signaling and clinical impact. *IUBMB Life* (2009) 61, 56-61.
- B32.** **Papakonstanti E.A.**, and Stournaras C. Cell responses regulated by early reorganization of actin cytoskeleton. *FEBS Lett.* (2008) 582, 2120-7.
- B33.** **Papakonstanti E.A.**, and Stournaras C. Actin Cytoskeleton Architecture and Signaling in Osmosensing. *Methods Enzymol* (2007) 428, 227-40.
- B34.** **Papakonstanti E.A.**, Vardaki E.A., and Stournaras C. Actin cytoskeleton: a signalling sensor in cell volume regulation. *Cell. Physiol. Biochem.* (2000) 10, 257-264.

5. ΔΕΙΚΤΕΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ & ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Συνολικά για τις δημοσιεύσεις B5-B34 (30 δημοσιευμένα άρθρα)

Συνολικός IF	130.80
Μέσος IF	4.40
Συνολικός IF στις δημοσιεύσεις που η κ. Παπακωνσταντή είναι πρώτη και corresponding author	77.55
Μέσος IF στις δημοσιεύσεις που η κ. Παπακωνσταντή είναι πρώτη και corresponding author	4.56
h-index (Scholar/ Scopus/ Research Gate)	24/23/23
i10-index	29
Αριθμός αναφορών Scopus (ετεροαναφορές)	1438 (1320)
Αριθμός αναφορών Google Scholar	1838
Αριθμός αναφορών Research Gate	1550
Μέσος όρος αναφορών ανά άρθρο	61.27

6. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

A. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ

Το αντικείμενο έρευνας της κ. Παπακωνσταντή είναι η διερεύνηση, κυρίως σε επίπεδο οργανισμού αλλά και κυττάρου, των μοριακών και κυτταρικών μηχανισμών που ρυθμίζουν την κυτταρική επιβίωση και την κυτταρική μετανάστευση στοχεύοντας ειδικότερα στον καρκίνο και στη μετάσταση.

Το τρέχον πεδίο του ερευνητικού ενδιαφέροντός της είναι η διερεύνηση θεραπευτικών προσεγγίσεων διπλής στόχευσης, τόσο των καρκινικών κυττάρων του όγκου όσο και των κυττάρων του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, με σκοπό την ανάπτυξη καινοτόμων φαρμάκων για την αποτελεσματική αναστολή της εξέλιξης του καρκίνου. Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα της κ. Παπακωνσταντή εστιάζεται στη διερεύνηση του ρόλου της p110δ PI3K και της GTPάσης RhoA στην αύξηση συμπαγών όγκων, στη στρατολόγηση των μακροφάγων στο περιβάλλον του όγκου και στη μετάσταση. Επιπλέον, διερευνούνται οι μηχανισμοί ρύθμισης της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης PTEN σε συμπαγείς όγκους.

Για την επίτευξη των παραπάνω στόχων χρησιμοποιούνται κυρίως *in vivo* μοντέλα πειραματόζωων, βιολογικά υλικά ασθενών (δείγματα από όγκους μετά τη χειρουργική αφαίρεση τους) σε συνεργασία με κλινικές της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης, αλλά και *in vitro* μοντέλα, τα οποία κυρίως αποτελούνται από κύτταρα που απομονώνονται από τα ζωικά πειραματικά μοντέλα σε συνδυασμό με καλλιέργειες καρκινικών κυτταρικών σειρών.

Το **σημαντικότερο επίτευγμα** της τρέχουσας ερευνητικής της δραστηριότητας, είναι η βασισμένη σε αποτελέσματα της κ. Παπακωνσταντή έναρξη (στο δεύτερο εξάμηνο του 2019) κλινικών δοκιμών ενός ειδικού για την p110δ PI3K αναστολέα για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, από Ελβετική φαρμακευτική εταιρεία με την οποία η κ. Παπακωνσταντή έχει αναπτύξει συνεργασία.

Επιμέρους πεδία της τρέχουσας ερευνητικής δραστηριότητας της κ. Παπακωνσταντή:

1. Μελέτη του ρόλου της p110δ PI3K σε συμπαγείς όγκους και ανάδειξη της σε ένα καινοτόμο στόχο για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού.
2. Μελέτη μιας διπλής στόχευσης της RhoA, εντοπισμένα στον όγκο, μαζί με την p110δ PI3K, εντοπισμένα στα μακροφάγα, σε όγκους που εκφράζουν χαμηλά επίπεδα p110δ.
3. Μελέτη των μηχανισμών ρύθμισης της ενεργότητας της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης PTEN και ο ρόλος τους στην αύξηση του όγκου.

Σύντομη αναφορά στην υπάρχουσα γνώση του επιστημονικού πεδίου

Είναι γνωστό ότι τα καρκινικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από μη ελεγχόμενη πολλαπλασιαστική ικανότητα κυρίως λόγω παθολογικής συνεχούς ενεργοποίησης κρίσιμων σηματοδοτικών μονοπατιών. Επίσης, αποτελέσματα τόσο κλινικών όσο και πειραματικών μελετών έχουν δείξει την συνεισφορά των λεγόμενων ογκο-συσχετιζόμενων μακροφάγων (tumour-associated macrophages (TAMs)) στην αύξηση των όγκων και τη μετάσταση. Η πληθώρα των TAMs ωθεί την εξέλιξη των όγκων και συσχετίζεται με πτωχή πρόγνωση επάγοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την αγγειογένεση, την ανοσοκαταστολή, τη διεισδυτικότητα και τη μετάσταση. Στους καρκίνους μαστού, τα μακροφάγα έχουν βρεθεί να συνιστούν το 50% της κυτταρικής μάζας και να σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση στο 80% των περιστατικών. Επιπροσθέτως, τα TAMs επηρεάζουν την απόκριση στις θεραπείες του καρκίνου συμπεριλαμβανομένου των συμβατικών θεραπειών όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία καθώς επίσης και η ανοσοθεραπεία και η στοχευόμενη θεραπεία. **Επομένως, συνδυασμένες θεραπείες που θα στόχευαν μαζί τα καρκινικά κύτταρα και τα μακροφάγα έχουν θεωρηθεί ότι θα ήταν κλινικά ευεργετικές· παραμένουν όμως μία πρόκληση.**

Ο σηματοδοτικός μηχανισμός της PI3 κινάσης (PI3K) θεωρείται σήμερα από τους σημαντικότερους στη ρύθμιση της κυτταρικής επιβίωσης και πολλαπλασιασμού. Στα θηλαστικά εκφράζονται πολλαπλές ισομορφές της PI3K. Οι PI3Ks που παράγουν PI(3,4,5)P₃ και ενεργοποιούνται από υποδοχείς-κινάσες τυροσίνης (οι οποίοι αποτελούν το κύριο μέσο ενεργοποίησης των καρκινικών

κυττάρων) είναι γνωστές ως κλάση IA και περιλαμβάνουν τις p110α, p110β και p110δ (**B30**). Όλες οι PI3Ks παράγουν το ίδιο προϊόν, το λιπιδικό δεύτερο αγγελιοφόρο PI(3,4,5)P3, το οποίο στη συνέχεια μεσολαβεί στην διαβίβαση του σήματος σε πρωτεΐνες-στόχους οδηγώντας στην κυτταρική επιβίωση και στην κυτταρική μετανάστευση (**B30**). Ο κύριος ρυθμιστής της παραγωγής PI(3,4,5)P3 είναι η ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη PTEN, μία πρωτεΐνη με πολύπλοκους μηχανισμούς ρύθμισης (**B29**). Λειτουργικά η PTEN είναι μία λιπιδική φωσφατάση και ο κύριος ανταγωνιστής της PI3 κινάσης, που αποφωσφορυλιώνει την 3-θέση του PI(3,4,5)P3, ρυθμίζοντας έτσι την κυτταρική επιβίωση (**B30**).

Η p110α PI3K είναι μία γνωστή ογκοπρωτεΐνη, λόγω των μεταλλάξεων αύξησης-ενεργότητας στο γονίδιο *PIK3CA* που την κωδικοποιεί, οι οποίες παρατηρούνται σε ένα μεγάλο εύρος ανθρώπινων συμπαγών όγκων. Το γεγονός αυτό οδήγησε στη δημιουργία φαρμάκων που στοχεύουν ειδικά την p110α τα οποία θεωρήθηκαν πολλά υποσχόμενα στην κλινική πράξη. Για πολλά χρόνια οι μεταλλάξεις του *PIK3CA* και του *PTEN* είχαν θεωρηθεί ως μία μορφή παράμετρος η οποία θα μπορούσε να προβλέψει την ευαισθησία των καρκινικών κυττάρων στους αναστολείς της PI3K, αποτελώντας μία μέθοδο επιλογής ασθενών. Εντούτοις, νέες μελέτες συνεχώς αποδεικνύουν ότι τελικά δεν υπάρχει καλή συσχέτιση μεταξύ της κατάστασης μεταλλάξεων της *PIK3CA* ή της *PTEN* και της απόκρισης των καρκινικών κυττάρων στην αντι-πολλαπλασιαστική δράση των αναστολέων της PI3K, υποδηλώνοντας ότι μη ταυτοποιημένοι μηχανισμοί ή ισομορφές άλλες από την p110α διαμορφώνουν την ευαισθησία των καρκινικών κυττάρων στην αναστολή της PI3K. Μία ανεξήγητη επίσης παρατήρηση ήταν ότι παρόλο που η PTEN βρέθηκε να μην είναι μεταλλαγμένη σε μεγάλο ποσοστό περιστατικών καρκίνων μαστού που εξετάστηκαν, η αυξημένη ενεργότητα της PI3K στον καρκίνο του μαστού δεν ρυθμίζεται από την αγρίου τύπου PTEN.

Η p110β PI3K έχει βρεθεί να εμπλέκεται στη βιολογία των αιμοπεταλίων, στη θρόμβωση και σε συγκεκριμένους τύπους καρκίνου και ιδιαίτερα σε αυτούς που απουσιάζει η PTEN. Εξαιτίας της υψηλής έκφρασης της p110δ PI3K στα λευκοκύτταρα, η ισομορφή αυτή μελετήθηκε περισσότερο ως στόχος στην ανοσία και στη φλεγμονή. Επίσης, ένας κυρίαρχος ρόλος της p110δ PI3K έχει αποδειχθεί σε αιματολογικούς καρκίνους και p110δ-επιλεκτικοί αναστολείς έχουν δείξει αξιοσημείωτη κλινική έκβαση σε αυτές της κακοήθειες (**B30**).

Περιγραφή των πεδίων της τρέχουσας ερευνητικής δραστηριότητας της κ. Παπακωνσταντή

- 1.** Μελέτη του ρόλου της p110δ PI3K σε συμπαγείς όγκους και ανάδειξη της σε ένα καινοτόμο στόχο για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού

Κατά τη διάρκεια προηγούμενης ερευνητικής δραστηριότητας της, η κ. Παπακωνσταντή ανακάλυψε και ταυτοποίησε το σηματοδοτικό μονοπάτι της p110δ PI3K (**B13**). Συγκεκριμένα, βρήκε ότι η p110δ PI3K δρα μέσω ενός πολύπλοκου ανάδρομου σηματοδοτικού μηχανισμού, μέσω του οποίου η p110δ ρυθμίζει αρνητικά την ενεργότητα της GTPάσης RhoA και της PTEN (p110δ-RhoA→PTEN). Από αυτόν το μηχανισμό επίσης προέκυψε ότι η PTEN ρυθμίζεται από την RhoA (**B13**). Η συνέπεια του μηχανισμού αυτού είναι ότι η *αναστολή* της p110δ PI3K *ενεργοποιεί* την PTEN 'καταπνίγοντας' έτσι την αυξημένη ενεργότητα του επαγόμενου από τις άλλες ισομορφές σηματοδοτικού μονοπατιού της PI3K. Το συνολικό αποτέλεσμα είναι ότι ρυθμίζονται ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η κυτταρική μετανάστευση, υποδεικνύοντας έτσι την αναστολή της p110δ PI3K ως ένα δυνητικό θεραπευτικό μέσο. Αντίστροφα επίσης, αυτός ο μηχανισμός σημαίνει ότι *ενεργοποίηση* της p110δ PI3K από εξοκυττάρια ερεθίσματα οδηγεί σε *απενεργοποίηση* της μη-μεταλλαγμένης PTEN.

Ο μηχανισμός αυτός θα μπορούσε λοιπόν να αποτελεί την απάντηση στο παράδοξο που αναφέρθηκε παραπάνω, δηλαδή στο ότι η αυξημένη ενεργότητα της PI3K (κυρίως λόγω μεταλλάξεων αύξησης-ενεργότητας της p110α) στον καρκίνο μαστού δεν ρυθμίζεται από την PTEN παρόλο που η

PTEN βρέθηκε να μην είναι μεταλλαγμένη στο 94% των περιστατικών που εξετάστηκαν. Η πιθανότητα αυτή διερευνήθηκε από την ομάδα της κ. Παπακωνσταντή, αρχικά, σε κυτταρικές καρκινικές σειρές και σε δείγματα από όγκους ασθενών μετά τη χειρουργική τους αφαίρεση **(B10)**. Δεδομένου ότι, αντίθετα με την p110α, δεν έχουν βρεθεί σωματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3CD* που κωδικοποιεί για την p110δ PI3K διερευνήθηκε η έκφραση και η ενεργότητα της p110δ PI3K σε διαφορετικούς καρκίνους. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι, τελικά, η έκφραση της p110δ PI3K δεν είναι αυξημένη μόνο στα λευκοκύτταρα όπως θεωρούνταν μέχρι τότε, αλλά είναι επίσης σημαντικά αυξημένη σε καρκινικά κύτταρα από συμπαγείς όγκους μαστού και προστάτη **(B10)**. Αντίθετα, η έκφραση της p110δ PI3K βρέθηκε σε χαμηλά επίπεδα σε καρκινικά κύτταρα από όγκους ωοθηκών και τραχήλου **(B10)**. Το σημαντικότερο όμως εύρημα ήταν ότι τα αυξημένα επίπεδα έκφρασης της p110δ καταστέλλουν την ενεργότητα της PTEN προσδίδοντας στα κύτταρα αυτά (καρκινικά μαστού και προστάτη) μια συναγωνιστική υπεροχή να διατηρούν την *μη μεταλλαγμένη* PTEN ανενεργή **(B10)**. Συνεπώς, τα αποτελέσματα αυτά 'έδειχναν' την p110δ PI3K ως ένα δυνητικά καινοτόμο στόχο για τη θεραπεία τουλάχιστον εκείνων των τύπων καρκίνου που εκφράζουν υψηλά επίπεδα p110δ.

Στηριζόμενη λοιπόν στα αποτελέσματα αυτά, η ομάδα της κ. Παπακωνσταντή στη συνέχεια εστιάστηκε στο ρόλο της p110δ PI3K στην εξέλιξη του καρκίνου του μαστού σε *in vivo* μοντέλα ποντικών αλλά και σε δείγματα από όγκους μαστού ασθενών μετά τη χειρουργική τους αφαίρεση. Στα δείγματα από τους όγκους μαστού ασθενών βρέθηκε μία εντυπωσιακή αύξηση της έκφρασης της p110δ PI3K κατά την εξέλιξη του καρκίνου από grade I σε grade III **(B5)**.

Επιπλέον, εντυπωσιακή ήταν η δράση της αναστολής της p110δ στην εξέλιξη του καρκίνου του μαστού στα ποντίκια. Η από του στόματος παροχή ενός επιλεκτικού για την p110δ αναστολέα σε ποντίκια με καρκίνο μαστού εμπόδισε σχεδόν πλήρως την αύξηση του όγκου και τη μετάσταση **(B5)**. Δεδομένου ότι τα TAMs αποτελούν το κύριο ανοσο-συστατικό του καρκινικού 'στρώματος', επάγουν την εξέλιξη των όγκων και σχετίζονται με κακή πρόγνωση στον καρκίνο του μαστού, μελετήθηκε η συνεισφορά της αναστολής της p110δ ξεχωριστά στα καρκινικά κύτταρα και στα μακροφάγα σε μοντέλα ποντικών. Ένα καινοτόμο αποτέλεσμα αυτής της δουλειάς ήταν ότι η εντοπισμένη **αδρανοποίηση της p110δ στα μακροφάγα αναστέλλει τη στρατολόγηση των μακροφάγων στο περιβάλλον του όγκου και πολύ περισσότερο, είναι αρκετή για να καταστείλει την αύξηση του όγκου μαστού και τη μετάσταση (B5)**. Προσομοίωση επίσης των συνθηκών προχωρημένου καρκίνου σε ποντίκια, επιβεβαίωσε την ραγδαία αύξηση της έκφρασης της p110δ PI3K κατά την εξέλιξη του όγκου (αντίστοιχα με την αύξηση που μετρήθηκε στους ανθρώπινους όγκους από grade I σε grade III), η οποία μάλιστα συνοδεύονταν από μία δραστική μείωση της ενεργότητας της PTEN στα καρκινικά κύτταρα κατά την εξέλιξη του καρκίνου **(B5)**. Το σημαντικότερο είναι ότι η φαρμακολογική αναστολή της p110δ όχι μόνο επανέφερε αλλά και αύξησε την ενεργότητα της PTEN μειώνοντας παράλληλα το μέγεθος του όγκου **(B5)**.

Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών οδήγησαν στην ανάπτυξη μιας συνεργασίας με φαρμακευτική εταιρεία στην Ελβετία, η οποία αρχικά χρηματοδοτεί (30625 Ευρώ) την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων της αναστολής της αύξησης του όγκου μαστού με επιλεκτικό για την p110δ αναστολέα που παρασκευάζει, ώστε να αρχίσω άμεσα οι κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους. Η συνεργασία αυτή προβλέπεται να συνεχιστεί για την διερεύνηση και άλλων τύπων καρκίνου.

Επίσης, ένα ξεχωριστό εύρημα που προέκυψε μέσα από αυτή τη μελέτη είναι ότι σε συγκεκριμένες μορφές καρκίνου μαστού, η p110δ PI3K εντοπίζεται αποκλειστικά στον πυρήνα επάγοντας εκεί πρωτεΐνες-στόχους που ρυθμίζουν την κυτταρική επιβίωση **(B1)**. Σε μία διαφορετική μελέτη, η ομάδα της κ. Παπακωνσταντή έχει βρει ότι η p110δ PI3K στο κυτταρόπλασμα παίζει κυρίαρχο ρόλο στην μεταφορά των προσδετών από την πλασματική μεμβράνη στην πυρηνική μεμβράνη και έτσι στη μετάδοση του σήματος στον πυρήνα **(B11)**. Φαίνεται όμως ότι ο ρόλος της p110δ PI3K δεν περιορίζεται

εκεί, μια και η τελευταία έχει επίσης ένα κυρίαρχο ρόλο μέσα στον πυρήνα, τουλάχιστον σε συγκεκριμένους τύπους καρκίνου (**B1**).

2. Μελέτη μιας διπλής στόχευσης της RhoA, εντοπισμένα στον όγκο, μαζί με την p110δ PI3K, εντοπισμένα στα μακροφάγα, σε όγκους που εκφράζουν χαμηλά επίπεδα p110δ

Στηριζόμενοι στα αποτελέσματα που έδειξαν ότι η εντοπισμένη αδρανοποίηση της p110δ στα μακροφάγα έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της στρατολόγηση των μακροφάγων στο περιβάλλον του όγκου και κατά συνέπεια την καταστολή της αύξηση του όγκου μαστού και της μετάστασης (**B5**), σε συνδυασμό με το ότι η RhoA ρυθμίζει την ενεργότητα της PTEN (**B13**), η ομάδα της κ. Παπακωνσταντή διερεύνησε στη συνέχεια εάν αυτά τα δύο γεγονότα θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα ώστε να αποτραπεί η εξέλιξη καρκίνων των οποίων οι όγκοι εκφράζουν χαμηλά επίπεδα ή δεν εκφράζουν p110δ. Η προσέγγιση δηλαδή σε τέτοιους καρκίνους θα ήταν να ανασταλεί η p110δ εντοπισμένα στα μακροφάγα (επειδή τα μακροφάγα εκφράζουν υψηλά επίπεδα p110δ (**B12**)) ενώ στα καρκινικά κύτταρα που δεν θα εκφράζουν p110δ PI3K να αυξηθεί η ενεργότητα της RhoA. Έτσι, η αύξηση των όγκων θα μπορούσε να οπισθοχωρήσει ως αποτέλεσμα της συνδυασμένης αύξησης της ενεργότητας της RhoA εντοπισμένα μέσα στον όγκο (επειδή θα αυξηθεί η ενεργότητα της PTEN) και της αναστολής της p110δ εντοπισμένα στα μακροφάγα η οποία θα εμποδίσει τη στρατολόγηση των μακροφάγων στο περιβάλλον του όγκου.

Η μελέτη έγινε σε καρκίνους του δέρματος γιατί είναι γνωστό ότι τα καρκινικά αυτά κύτταρα εκφράζουν χαμηλά επίπεδα p110δ, καθιστώντας τους κατάλληλα μοντέλα για το ερευνητικό ερώτημα αυτής της μελέτης. Μελετήθηκε το μελάνωμα, το καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων (squamous cell carcinoma ή SCC) και το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (basal cell carcinoma ή BCC), με τους δύο τελευταίους τύπους να ανήκουν στο μη-μελανωματικό καρκίνο του δέρματος. Ένα βασικό στοιχείο επίσης που έκανε αυτό το μοντέλο κατάλληλο για αυτή τη μελέτη είναι ότι το καρκινικό στρώμα στους καρκίνους του δέρματος, συμπεριλαμβανομένου του μελανώματος και των μη-μελανωματικών καρκίνων, αποτελείται κυρίως από TAMs. Ειδικότερα στο κακοήθες μελάνωμα (MM), τα TAMs αποτελούν το κύριο ανοσο-συστατικό του μικροπεριβάλλοντος του όγκου με το ποσοστό τους σχέση με τα άλλα λευκοκύτταρα να αποτελεί ένα δείκτη πρόγνωσης. Η επικράτηση των M2 TAMs στο MM έχει επιβεβαιωθεί να αποτελεί ένα κακό δείκτη πρόγνωσης για την έκβαση των ασθενών αλλά και ένα δυνητικό στόχο για αποτελεσματικές ανοσο-θεραπείες.

Η μελέτη έγινε σε συγγενείς (syngeneic) όγκους μελανώματος σε ποντίκια (**B4**), σε όγκους ξενομοσχεύματος (xenograft) ανθρώπινου μελανώματος σε ποντίκια (**B4**), σε όγκους καρκινώματος πλακωδών κυττάρων (SCC) σε ποντίκια (**B2**), σε όγκους ξενομοσχεύματος (xenograft) προερχόμενους από ασθενείς (patient-derived tumor xenografts) σε ποντίκια και σε κύτταρα βασικοκυτταρικού καρκίνου (BCC) (**B2**). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τόσο στους όγκους μελανώματος όσο και στο SCC, η αύξηση της ενεργότητας της RhoA μέσα στον όγκο σε συνδυασμό με την αδρανοποίηση της p110δ PI3K στα μακροφάγα οδηγεί σε αύξηση της απόπτωσης και μείωση του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων του όγκου, παρεμπόδιση της στρατολόγησης των μακροφάγων στο περιβάλλον του όγκου και σε μείωση του καρκινικού φορτίου στο αίμα με τελικό αποτέλεσμα τη δραστική μείωση του μεγέθους των όγκων και της μετάστασης (**B2**, **B4**). Η συνδυασμένη αντίθετη στόχευση της RhoA και της p110δ βρέθηκε να είναι το ίδιο αποτελεσματική και στο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC). Τόσο η επιβίωση όσο και ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός κυτταρικής σειράς βασικοκυτταρικού καρκινώματος μειώθηκαν σημαντικά μετά από αύξηση της ενεργότητας της RhoA σε αυτά τα κύτταρα, ενώ η συν-καλλιέργεια τους με M2 μακροφάγα στα οποία η p110δ είχε ανασταλεί ανέστειλε δραστικά την μεταναστευτική τους ικανότητα και την αγγειογένεση *in vitro* (**B2**). Συνολικά, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αποκάλυψαν νέο καθοδηγητικό υλικό για την δημιουργία καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσεων του καρκίνου του δέρματος.

3. Μελέτη των μηχανισμών ρύθμισης της ενεργότητας της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης PTEN και ο ρόλος τους στην αύξηση του όγκου.

Η ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη PTEN ρυθμίζεται με πολύπλοκους μηχανισμούς, αρκετοί από τους οποίους μάλιστα δεν είναι ακόμα καλά κατανοητοί **(B29)**. Η ρύθμιση της PTEN μέσω φωσφορυλίωσης σε τυροσίνη έχει βρεθεί και από την κ. Παπακωνσταντή **(B13)** και από άλλους, όμως ο μηχανισμός παρέμενε για πολλά χρόνια αδιευκρίνιστος και επιπλέον δεν είχε εντοπισθεί ποια είναι τα υπολείμματα τυροσίνης που φωσφορυλιώνονται. Σε πρόσφατη μελέτη, η ομάδα της κ. Παπακωνσταντή ανακάλυψε ότι η PTEN φωσφορυλιώνεται από την FAK στο κατάλοιπο Tyr336 και ότι η φωσφορυλίωση αυτή επάγει την ενεργότητα της PTEN **(B6)**. Σε καρκινικά κύτταρα μαστού που εκφράζουν υψηλά επίπεδα p110δ PI3K, η ενεργοποίηση της FAK βρέθηκε να ρυθμίζεται αρνητικά από την p110δ PI3K, ενώ ρυθμίζεται θετικά από την πρωτεΐνη ROCK και στη συνέχεια η FAK ρυθμίζει θετικά την PTEN στο ίδιο σηματοδοτικό μονοπάτι **(B6)**.

Το αποτέλεσμα αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό γιατί για πρώτη φορά αποδείχθηκε ότι η αναστολή της FAK οδηγεί σε αναστολή της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης PTEN, κάτι που συνεπάγεται αύξηση της κυτταρικής επιβίωσης και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού **(B6)**. Δεδομένου ότι αναστολείς της FAK έχουν αναπτυχθεί ως αντι-καρκινικές ουσίες για διάφορους τύπους καρκίνου, το παραπάνω αποτέλεσμα θέτει το ερώτημα εάν η αποτελεσματικότητα της αναστολής της FAK θα μπορούσε να αντισταθμιστεί από την αναστολή της PTEN σε εκείνους τους καρκίνους, όπως μαστού, που εκφράζουν κυρίως wild type PTEN. Αυτό είναι κάτι που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν σχεδιάζεται μία τέτοια φαρμακολογική παρέμβαση στην αύξηση των καρκινικών κυττάρων.

Σε συνέχεια λοιπόν αυτής της μελέτης, η ομάδα της κ. Παπακωνσταντή διερεύνησε εάν η συνεχής καταστολή της FAK επάγει την κυτταρική επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό σε καρκινικά κύτταρα *in vitro*, καθώς και εάν προωθεί την αύξηση όγκων μαστού και τη μετάσταση *in vivo*. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν καρκινικά κύτταρα μαστού MDA-MB-231 στα οποία έγινε μόλυνση με ιικά σωματίδια shRNA-FAK ή shRNA-scrambled. Σε πρώτη φάση, οι καλύτεροι κλώνοι χρησιμοποιήθηκαν *in vitro* για να διερευνηθεί σε αυτούς η μεταβολή της επιβίωσης και του κυτταρικού τους πολλαπλασιασμού. Στη συνέχεια, αναπτύχθηκαν με αυτούς όγκοι σε ποντίκια και μελετήθηκε *in vivo* εάν η έλλειψη της FAK επηρεάζει την ανάπτυξη των όγκων σε σχέση με τους όγκους που αναπτύσσονται σε ποντίκια στα οποία έχουν δημιουργηθεί όγκοι με τους κλώνους αναφοράς (shRNA-scrambled) **(B3)**. Επίσης, πειράματα *in vivo* έγιναν και με siRNA για την FAK το οποίο εκχύονταν μέσα στον όγκο **(B3)**. Από τα πειράματα προέκυψε ότι πράγματι, η έκφραση της FAK καταστάληκε στα κύτταρα του όγκου από το shRNA-FAK ή το siRNA-FAK και παράλληλα μειώθηκε σημαντικά η ενεργότητα της PTEN, ενώ αντίθετα προέκυψε μία τεράστια αύξηση του μεγέθους του όγκου μαστού στα ποντίκια που έλαβαν το FAK siRNA ή το shRNA-FAK σε σχέση με τα ποντίκια μάρτυρες **(B3)**. Σε συμφωνία με αυτό το αποτέλεσμα, η απόπτωση βρέθηκε σημαντικά μειωμένη ενώ ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός ήταν σημαντικά αυξημένος στα κύτταρα του όγκου των ποντικίων που έλαβαν το FAK siRNA ή το shRNA-FAK. Επίσης, το καρκινικό φορτίο στο αίμα και η μετάσταση στους πνεύμονες βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα σε αυτά τα ποντίκια **(B3)**. **Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαίωσαν την αρχική υπόθεση και αποκαλύπτουν ότι οι αναστολείς της FAK όχι μόνο δεν θα είναι αρκετά αποτελεσματικοί σε συγκεκριμένους καρκίνους, όπως αυτός του μαστού, αλλά πιθανόν να επιφέρουν και το αντίθετο αποτέλεσμα.**

B. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ

• Ως Επιστημονικώς Υπεύθυνη

➤ Χρηματοδότηση από ιδιωτικές εταιρείες για την ανάπτυξη φαρμάκων

Τίτλος Προγράμματος: Validation of the effects of p110δ inhibition on breast tumour progression in mice. 30625€(KA10179).

➤ Συν-χρηματοδότηση ή χρηματοδότηση από την EU

ΕΛΙΔΕΚ για την ενίσχυση των μελών ΔΕΠ και Ερευνητών/τριών και την προμήθεια ερευνητικού εξοπλισμού μεγάλης αξίας. Τίτλος Προγράμματος: Investigating a combined opposite targeting of RhoA and p110δ PI3K as a novel approach to treat skin cancer. 180.000 € (KA αναμένεται).

ARISTEIA II. Τίτλος Προγράμματος: A negative relationship of p110δ PI3K with the PTEN tumor suppressor: implications for preventing tumor growth and metastasis. 200.000 €(KA 3951).

EU, FP6: European Re-integration Grant. Τίτλος Προγράμματος: PI3K isoform specific signalling in the nucleus. 40.000 €(MERG-CT-2006-044916).

EU, FP6: Marie Curie Individually-Driven fellowship. Τίτλος Προγράμματος: The roles of PI-3 kinase isoforms in cell migration. 229.327 €(MEIF-CT-2004-515686).

➤ Εθνική χρηματοδότηση

Επιτροπή Ερευνών Πανεπιστημίου Κρήτης. Τίτλος Προγράμματος: p110δ PI3K: an emerging promising target for the treatment of solid tumours. 1000 €(KA 10397).

Επιτροπή Ερευνών Πανεπιστημίου Κρήτης. Τίτλος Προγράμματος: Investigating the role of the p110δ isoform of PI3K in breast tumour progression *in vivo*. 10000 €(KA 4720).

Επιτροπή Ερευνών Πανεπιστημίου Κρήτης. Τίτλος Προγράμματος: Investigating the role of the p110δ isoform of PI3K and nuclear CSF-1R in estrogen-dependent and estrogen-independent breast and ovarian cancer cells. 10000 €(KA 4059).

Επιτροπή Ερευνών Πανεπιστημίου Κρήτης. Τίτλος Προγράμματος: p110δ PI3 kinase pathway: emerging roles in cancer. 1200 €(KA 3774).

Επιτροπή Ερευνών Πανεπιστημίου Κρήτης. Τίτλος Προγράμματος: Functional CSF-1 receptors are located at the nuclear envelope and activated via the p110δ isoform of PI 3-kinase. 2500 €(KA 3506).

Επιτροπή Ερευνών Πανεπιστημίου Κρήτης. Τίτλος Προγράμματος: Investigating the role of *nuclear* CSF-1 receptor (CSF-1R) in cancer. 15000 €(Type A-Grant, KA 2999).

Επιτροπή Ερευνών Πανεπιστημίου Κρήτης. Τίτλος Προγράμματος: Investigating the role of *nuclear* CSF-1 receptor (CSF-1R) in cancer. 7500 €(Type B-Grant, KA 3001).

Επιτροπή Ερευνών Πανεπιστημίου Κρήτης. Τίτλος Προγράμματος: Potential link between specific PI3K isoforms in the nucleus with cytosolic signalling in the context of the Rho small GTPases. 6000 €(KA 2564)

Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ) (Χρηματοδότηση για μεταδιδακτορική έρευνα στην Ελλάδα). Τίτλος Προγράμματος: Μηχανισμός ενδοκυττάριας μετάδοσης του μηνύματος κ-οποειδών σε καρκινικά νεφρικά σωληναριακά κύτταρα. 7800 €(KA 304).

- **Συμμετοχή σε ερευνητικά προγράμματα**

PI3K isoform-specific signalling in macrophages. Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC). Υπεύθυνος Προγράμματος: Prof B. Vanhaesebroeck (Ludwig Institute for Cancer Research-University College of London). Καθήκοντα: συμμετοχή στην εκτέλεση του έργου και στη διαμόρφωση της τελικής έκθεσης.

Targeting Cell Migration in Chronic Inflammation. EU, FP6: Network of excellence. Επιστημονικός Υπεύθυνος: Prof B. Vanhaesebroeck (Ludwig Institute for Cancer Research-University College of London). Καθήκοντα: συμμετοχή στην εκτέλεση του έργου και στη διαμόρφωση της τελικής έκθεσης.

Ανάπτυξη νέων μεθόδων θεραπείας και πρόγνωσης των ορμονοεξαρτώμενων νεοπλασιών. Υπεύθυνος Προγράμματος: Καθ. Χ. Στουρνάρας (Τμήμα Ιατρικής, Παν/μιο Κρήτης). Καθήκοντα: εκτέλεση του έργου, συμβολή στη διαμόρφωση της τελικής έκθεσης.

Διερεύνηση μηχανισμών πρόκλησης και εξέλιξης νεφροπαθειών και μελέτη θεραπευτικών μεθόδων αντιμετώπισής των. Υπεύθυνος Προγράμματος: Αν. Καθ. Ν. Τσαπάρας (Τμήμα Ιατρικής, Παν/μιο Κρήτης). Καθήκοντα: εκτέλεση του έργου, συμβολή στη διαμόρφωση της τελικής έκθεσης.

Πρωτογενείς συγκαλλιέργειες πειραματικών ποδοκυττάρων με κύτταρα μεσαγγείου. Ανάπτυξη in vitro συστήματος αξιολόγησης ποδοκυτταροτοξικών επιδράσεων. Υπεύθυνος Προγράμματος: Καθ. Δ. Εμμανουήλ (Τμήμα Ιατρικής, Παν/μιο Κρήτης). Καθήκοντα: εκτέλεση του έργου, συμβολή στη διαμόρφωση της τελικής έκθεσης.

Διερεύνηση μηχανισμών πρόκλησης και εξέλιξης νεφροπαθειών και μελέτη θεραπευτικών μεθόδων αντιμετώπισής των. Υπεύθυνος Προγράμματος: Καθ. Δ. Εμμανουήλ (Τμήμα Ιατρικής, Παν/μιο Κρήτης). Καθήκοντα: εκτέλεση του έργου, συμβολή στη διαμόρφωση της τελικής έκθεσης.

Λειτουργία, ρύθμιση και ρόλος των πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού σε μεταβολικές αλλοιώσεις ηπατοκυττάρων. Υπεύθυνος Προγράμματος: Καθ. Χ. Στουρνάρας (Τμήμα Ιατρικής, Παν/μιο Κρήτης). Καθήκοντα: εκτέλεση του έργου, συμβολή στη διαμόρφωση της τελικής έκθεσης.

Ρόλος του κυτταροσκελετού σε λειτουργικές μεταβολές νεφροσωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων. Υπεύθυνος Προγράμματος: Καθ. Δ. Εμμανουήλ (Τμήμα Ιατρικής, Παν/μιο Κρήτης). Καθήκοντα: εκτέλεση του έργου, συμβολή στη διαμόρφωση της τελικής έκθεσης.

7. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

- **Πρόσφατες επιστημονικές συνεργασίες**

Χρήστος Στουρνάρας, Καθηγητής Βιοχημείας, Ιατρική Σχολή, Παν/μιο Κρήτης

Τζαρδή Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή, Παν/μιο Κρήτης

Ealco De Bre, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Παν/μιο Κρήτης

Αντώνης Μακρυγιαννάκης, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Ιατρική Σχολή, Παν/μιο Κρήτης

Ελένη Παπαδάκη, Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή, Παν/μιο Κρήτης

Ευτυχία Στειακάκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματ/γίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Παν/μιο Κρήτης

Ιωσήφ Παπαματθαίου, Καθηγητής, Τμήμα Βιολογίας, Παν/μιο Κρήτης
Μιχάλης Αϊβαλιώτης, Ερευνητής, Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας
Prof. Bart Vanhaesebroeck, UCL, Research Department of Oncology, Cancer Institute, London
Prof. Anne Ridley, Randall Division of Cell & Molecular Biophysics, King's College London

- **Κρίση εργασιών για διεθνή επιστημονικά περιοδικά**

Η κ. Παπακωνσταντή έχει κληθεί να κρίνει άρθρα για τα παρακάτω περιοδικά:

EMBO R,
Cancer Research,
Journal of Cell Science,
Cell Death & Disease,
Frontiers in Immunology,
Biochemical J,
PLoS One,
Cellular Oncology,
Molecular Cancer Research,
Cellular and Molecular Life Sciences,
Cellular Physiology and Biochemistry,
FEBS Letters,
Biochemistry & Cell Biology
Cellular Signalling,
Cellular & Molecular Immunology,
Journal of Experimental & Clinical Cancer Research,
Molecular Cancer Research.

- **Μέλος σε επιστημονικές εταιρείες και συλλόγους**

Biochemical Society, UK
Federation of European Biochemical Societies (FEBS)
MAIN (Migration And Inflammation)-Network of Excellence members group
Hellenic Society of Molecular Biology and Biochemistry
Association of Greek Chemists, Greece

- **Συμμετοχή σε Μεταπτυχιακά Προγράμματα**

Μεταπτυχιακό πρόγραμμα 'Κυτταρική και Γενετική αιτιολογία, διαγνωστική και θεραπευτική των ασθενειών του ανθρώπου'.

Μεταπτυχιακό πρόγραμμα 'Αιματολογία - Ογκολογία Παιδιών και Εφήβων'.

8. ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Υπεύθυνη Καθηγήτρια του μαθήματος Βιοχημεία II (Ιούνιος 2012-σήμερα)
- Εκπρόσωπος του Τομέα Βασικών Επιστημών για τη βαθμίδα του Επίκουρου Καθηγητή στη Γενική Συνέλευση και τη Γενική Συνέλευση με Ειδική Σύνοψη της Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστημίου Κρήτης (Σεπτέμβριος 2011-Μάρτιος 2013).
- Μέλος της Επιτροπής Προπτυχιακών Σπουδών της Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστημίου Κρήτης (Σεπτέμβριος 2011-σήμερα).
- Υπεύθυνη της οργάνωσης των σεμιναρίων του Τομέα Βασικών Ιατρικών Επιστημών, της Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστημίου Κρήτης (2008-2010).
- Μέλος της Συντονιστικής Επιτροπής του 63^{ου} Συνεδρίου (Ηράκλειο 2012) της Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας.

9. ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΜΑΘΗΜΑΤΑ

- Διδασκαλία του προπτυχιακού μαθήματος Βιοχημεία II, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο.
- Διδασκαλία του μαθήματος «Δημιουργία και χρήση ζωικών μοντέλων στη Βιοιατρική έρευνα» στο πλαίσιο του μεταπτυχιακού μαθήματος: «Εισαγωγή στην Ερευνητική Μεθοδολογία» του Μεταπτυχιακού Προγράμματος: «Κυτταρική και Γενετική Αιτιολογία, Διαγνωστική και Θεραπευτική των Ασθενειών του Ανθρώπου» του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΒΛΕΨΗ

- *Miriam Bermudez-Brito (μεταδιδακτορική ερευνήτρια)*. Τίτλος έργου: Διερεύνηση της λειτουργικότητας του ενδοκυττάριου μηχανισμού διαβίβασης σήματος της PI3K στον καρκίνο και στη μετάσταση σε μοντέλα ποντικών *in vivo*. Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Κρήτης.
- *Ευαγγελία Γουλιελμάκη (μεταδιδακτορική ερευνήτρια)*: Τίτλος έργου: Διερεύνηση του ρόλου της p110δ PI3K στον καρκίνο και στη μετάσταση σε μοντέλα ποντικών *in vivo*. Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Κρήτης.
- *Ευαγγελία Γουλιελμάκη (μεταδιδακτορική ερευνήτρια)*: Τίτλος έργου: Ταυτοποίηση του ρόλου της p110δ PI3K στον καρκίνο μαστού σε μοντέλα ποντικών *in vivo*. Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Κρήτης.
- *Νίκη Τζενάκη (υποψήφια διδάκτωρ)*: Τίτλος έργου: Διερεύνηση και ταυτοποίηση του ρόλου της RhoA στον καρκίνο και στη μετάσταση σε μοντέλα ποντικών *in vivo*. Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Κρήτης.
- *Margarita Andreou (υποψήφια διδάκτωρ)*: Τίτλος έργου: Διερεύνηση και ταυτοποίηση του ρόλου της p110δ PI3K στην αύξηση και τη μετάσταση συμπαγών όγκων σε μοντέλα ποντικών *in vivo*. Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Κρήτης.
- *Μαρία Βελεγράκη (υποψήφια διδάκτωρ)*: Τίτλος έργου: Μακροφάγα και μυελοδυσπλαστικά

σύνδρομα (σε συνεργασία με την Καθηγήτρια Ε. Παπαδακη). Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Κρήτης.

- *Μαριλένα Λούρου (υποψήφια διδάκτωρ)*. Τίτλος έργου: Διερεύνηση του ρόλου των PI3K της κλάσης IA στη λεμφοβλαστική λευχαιμία παιδικής ηλικίας (σε συνεργασία με την Καθηγήτρια Ε. Στειακάκη). Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Κρήτης.
- *Αναστασία Γεωργίου (υποψήφια διδάκτωρ)*: Τίτλος έργου: Επαγόμενη από το στρες κυτταρική σηματοδότηση στο zebrafish (Σε συνεργασία με τον Καθηγητή Γ. Κουμουνδούρο, Τμήμα Βιολογίας-Παν/μίου Κρήτης). Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Κρήτης.
- *Νίκη Τζενάκη (μεταπτυχιακή φοιτήτρια)*: Τίτλος έργου: Διερευνώντας το δυνητικό ρόλο της FAK στη ρύθμιση της ενεργότητας της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης PTEN. Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Κρήτης.
- *Μαριέττα Ράπτη (φοιτήτρια Τμήματος Βιολογίας)*. Διπλωματική εργασία με τίτλο: Διερεύνηση του ρόλου p110δ PI3K και του πυρηνικού CSF-1R σε οιστρογόνο-εξαρτώμενα και οιστρογόνο-ανεξάρτητα καρκινικά κύτταρα μαστού. Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Κρήτης.
- *Γιώργος Γαλανάκης (φοιτητής Τμήματος Βιολογίας)*. Διπλωματική εργασία με τίτλο: Διερεύνηση του ρόλου p110δ PI3K και του πυρηνικού CSF-1R σε οιστρογόνο-εξαρτώμενα και οιστρογόνο-ανεξάρτητα καρκινικά κύτταρα ωοθηκών. Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Κρήτης.
- *Γεωργία Πετροπούλου (φοιτήτρια Τμήματος Βιολογίας)*. Διπλωματική εργασία με τίτλο: Διερεύνηση του ρόλου της p110δ PI3K στον πυρήνα καρκινικών κυττάρων μαστού.
- *Λυδία Ξένου (φοιτήτρια Τμήματος Βιολογίας)*. Διπλωματική εργασία με τίτλο: Διερεύνηση της συνδιασμένης στόχευσης της FAK και της p110δ PI3K στην εξέλιξη του καρκίνου του μαστού.
- *Μανώλης Κρητικός (φοιτητής Τμήματος Βιολογίας)*. Διπλωματική εργασία με τίτλο: Διερεύνηση του ρόλου των PI3K της κλάσης IA στον καρκίνο του δέρματος.
- *Olivier Zwaenepoel (research assistant)*. Τίτλος έργου: PI3K isoform specific signalling in the nucleus. Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Κρήτης.
- *Βάλια Αράπη (φοιτήτρια Τμήματος Βιολογίας)*. Διπλωματική εργασία με τίτλο: Διερεύνηση της έκφρασης και λειτουργικότητας του πυρηνικού CSF-1R σε ορμονοεξαρτώμενα και μη ορμονοεξαρτώμενα καρκινικά κύτταρα μαστού.. Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης.
- *Μαργαρίτα Ανδρέου (φοιτήτρια Τμήματος Βιολογίας)*. Διπλωματική εργασία με τίτλο: Διερεύνηση του ρόλου των ισομορφών της PI3K στην κυτταρική επιβίωση και χημειοτακτικότητα καρκινικών κυττάρων ωοθηκών. Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Κρήτης.
- *Νίκη Τζενάκη (φοιτήτρια Τμήματος Βιολογίας)*. Διπλωματική εργασία με τίτλο: Διερεύνηση του ρόλου των ισομορφών της PI3K στην κυτταρική επιβίωση και χημειοτακτικότητα καρκινικών κυττάρων τραχύλου. Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Κρήτης.
- *Καλλιόπη Στρατήγη (rotator student)*. Τίτλος εργασίας: Διερεύνηση του ρόλου της p110δ PI3 κινάσης στην επιβίωση και κατευθυντική μετανάστευση καρκινικών κυτταρικών σειρών μαστού. Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Κρήτης.
- *Λουκία Σηφάκη (φοιτήτρια Τμήματος Ιατρικής)*. Τίτλος έργου: Διερεύνηση του ρόλου των PI3K/AKT/PTEN στην παιδική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (σε συνεργασία με την Καθηγήτρια Ε. Στειακάκη). Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Κρήτης.
- *Μαρία Τζηριγωτάκη (φοιτήτρια Τμήματος Ιατρικής)*. Τίτλος έργου: Διερεύνηση του ρόλου των FOXO/p27/p21 στην παιδική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (σε συνεργασία με την Καθηγήτρια Ε.

Στειακάκη). Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Κρήτης.

- *Josie Cheetham (graduate student at University College of London)*. Biochemistry BSc Research Project. Project title: Investigating reduced proliferation and lack of chemotaxis in p110δ Knock-In macrophages. Ludwig Institute for Cancer Research, London.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΦΟΙΤΗΤΩΝ

2004-2006: Υπεύθυνη της εργαστηριακής εκπαίδευσης διδακτορικών και μεταπτυχιακών φοιτητών στο Cell Signalling in Cancer Group, Ludwig Institute for Cancer Research, London.

1999-2003: Εκπαίδευση μεταπτυχιακών φοιτητών του Διατμηματικού Προγράμματος Μοριακής Βιολογίας και Βιοιατρικής σε εργαστηριακές τεχνικές Βιοχημείας και Κυτταρικής Βιολογίας.

ΜΕΛΟΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΩΝ ΕΠΙΤΡΟΠΩΝ

Η κ. Παπακωνσταντή έχει συμμετάσχει σε τριμελείς και επταμελείς επιτροπές τουλάχιστον 30 υποψηφίων διδασκόντων.

10. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- **Papakonstanti, E.A.** p110δ PI3K: an emerging promising target for the treatment of solid tumours. Biochem Society Meeting: The PI3K/PTEN pathway: from basic science to clinical translation. Buxton, UK, 18-20 July 2019 (Invited speaker).
- Ewings, K., MacQueen, A., Shah, P., Tsapara, A., **Papakonstanti, E.**, van der Veen, L., Lahn, M., Johnson, Z. Preclinical development of a novel, highly selective PI3Kδ inhibitor for the treatment of solid malignancies. American Association for Cancer Research Annual Meeting – Session: Novel Therapeutic Agents and Screening Approaches. Atlanta, Georgia, USA, 29th March to 3rd April 2019.
- **Papakonstanti, E.A.** p110δ PI3K: a novel target in breast cancer treatment. Workshop: The cell biology behind the ONCOGENIC PIP3 LIPIDS. Baeza, Spain, 15-17 October 2018 (Invited speaker).
- Tzenaki, N., **Papakonstanti, E.A.** Combined opposite targeting of RhoA and p110δ PI3K suppresses melanoma tumour progression. Συνέδριο κλινικής και μεταφραστικής ογκολογίας, 23-26 Νοεμβρίου 2017, Ηράκλειο Κρήτης (Προσκεκλημένη ομιλήτρια).
- M. Lourou, **E. Papakonstanti**, M. Pesmatzoglou, E. Stiakaki. Expression of phosphorylated akt and pi3k kinases isoforms in childhood acute lymphoblastic leukemia. 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology. Dublin, Ireland. October 19-22, 2016
- **Papakonstanti, E.A.** p110δ PI3 kinase pathway: an emerging signaling cascade in cancer therapy. Συνέδριο κλινικής και μεταφραστικής ογκολογίας, 17-20 Νοεμβρίου 2016, Ηράκλειο Κρήτης (Προσκεκλημένη ομιλήτρια).

- Tzenaki, N., Aivaliotis, M., **Papakonstanti E.A.** PTEN is phosphorylated by FAK under the control of p110 δ PI3 kinase. 66th Meeting of Hellenic Society of Biochemistry and Molecular Biology, (11-13 December 2015), Athens, Greece.
- Bermudez-Brito, M., Goulielmaki, E., **Papakonstanti, E. A.** Inhibition of p110 δ PI3K prevents tumor growth and promotes apoptosis *in vivo*. 65th Meeting of Hellenic Society of Biochemistry and Molecular Biology, (28-30 November 2014) Athens, Greece.
- Goulielmaki, Tzardi, M., **Papakonstanti, E.A.** Correlation of p110 δ expression levels in the course of breast tumour development with the degree of PTEN activity. 65th Meeting of Hellenic Society of Biochemistry and Molecular Biology, (28-30 November 2014) Athens, Greece.
- Velegraki, M., **Papakonstanti, E.A.**, Mavroudi, I., Psyllaki, M., Tsatsanis, C., and Papadaki, E.A. High Mobility Group Box 1 protein, released in the bone marrow of patients with myelodysplastic syndromes due to impaired clearance of apoptotic cells by macrophages, leads to cytokine production through activation of toll-like receptor 4. Keystone Symposia, The Role of Inflammation during Carcinogenesis (E2), Royal Dublin Society, Dublin, Ireland, May 20 - May 25, 2012
- Vergetaki, A., Jeschke, U., Taliouri, E., Christoforaki, V., **Papakonstanti, E.A.**, Makrigiannakis, A. Galectin-1 is overexpressed in endometriotic tissue and upregulated by CRH, UCN and CSF-1. Mediterranean Society for Reproductive Medicine, Controversies in Human reproduction, Ag. Nikolas, Crete, Greece, 28-30 September 2012.
- Tzenaki, N., Andreou, M., Stratigi, K., Vergetaki, A., Makrigiannakis, A., Vanhaesebroeck, B., **Papakonstanti, E.A.** p110 δ PI3K inhibitors induce the activity of the tumor suppressor PTEN in cancer cells. Hellenic Society of Biochemistry and Molecular Biology, Athens, Greece, 2011. Proceedings of the 62nd Meeting, P48, 135.
- Zwaenepoel O., Tzenaki, N., Vergetaki, A., Makrigiannakis, A., Vanhaesebroeck B., **Papakonstanti E.A.** CSF-1 receptors are located at the nuclear envelope and activated via the p110 δ PI3K-dependent translocation of extracellular CSF-1 to the nucleus. Hellenic Society of Biochemistry and Molecular Biology, Athens, Greece, 2011. Proceedings of the 62nd Meeting, O39, 58.
- Zwaenepoel O., Tzenaki, N., Vanhaesebroeck B., **Papakonstanti E.A.** Functional CSF-1 receptors are located at the nuclear envelope and activated via the p110 δ isoform of PI 3-kinase. AICR 30th Anniversary Conference: "Today's Research-Tomorrow's Therapies". Fairmont Hotel, St Andrews, UK, 7-9 April 2010.
- Cell Shape and Polarity: Lymphocytes and Beyond, mini-symposium. Chicago, Illinois, USA, 29th of September 2008. (**Invited to attend the meeting**).
- **Papakonstanti, E.A.**, and Vanhaesebroeck B. p110 δ needs to block PTEN to function properly. 3rd Focused Meeting on PI3K signalling and disease. Bath, UK, 6th – 8th of November 2006.
- **Papakonstanti, E.A.**, Ridley, A.J., and Vanhaesebroeck B. Dissection of the isoform-specific functions of PI3Ks in primary mouse macrophages. Identification of defective RhoGTP regulation as

a key feature upon p110 δ PI3K inactivation. Conference of the EU Framework V consortium MAIN, Migration and Inflammation. Peschiera del Garda, Italy, 6th – 8th of Oct, 2006.

- **Papakonstanti, E.A.**, and Vanhaesebroeck B. PI 3-kinase isoform-specific signalling. London Cell Migration Consortium. February 24th, 2006, Cancer Research UK, London Research Institute, Lincoln's Inn Fields Laboratories (**Invited speaker**).
- **LICR SCIENCE DAY**. December 9th, 2005, St Mary's Hospital Medical School, Imperial College, Norfolk Place, London
- **Papakonstanti, E.A.**, and Vanhaesebroeck B. The preferential recruitment of p110 δ to the CSF-1R triggers the signal leading to p110 δ -dependent chemotaxis and cell proliferation in BMMs. First MAIN Annual Conference, in Milan, Italy, September 30th-October 2nd, 2005.
- **Papakonstanti, E.A.**, and Vanhaesebroeck B. PI 3-kinase isoform-specific signalling in macrophages. London Cell Migration Consortium. November 5th, 2004, Cancer Research UK, London Research Institute, Lincoln's Inn Fields Laboratories (**Invited speaker**).
- **Papakonstanti E.A.**, and Stournaras C. TNF α prevents apoptosis of proximal tubular epithelial cells via Cdc42-induced PLC- γ 1 activation and actin filament redistribution. Hellenic Society of Biochemistry and Molecular Biology, Athens, Greece, 2003. Proceedings of the 55th Meeting, 50, 508-516.
- Kampa, M., **Papakonstanti, E.A.**, Stournaras, C., and Castanas, E. The opioid agonist ethylketocyclazocine reverts the rapid, non-genomic effects of testosterone in the human prostate cancer cell line LNCaP. Hellenic Society of Biochemistry and Molecular Biology, Athens, Greece, 2003. Proceedings of the 55th Meeting, 50, 266-271.
- **Papakonstanti E.A.**, Kampa M., Castanas E., and Stournaras C. androgens binding to membrane receptors induce a rapid, non –genomic, signaling pathway leading to actin redistribution and to increased PSA secretion in prostate cancer cells. Hellenic Society of Biochemistry and Molecular Biology, Ioannina, Greece, 2002. Proceedings of the 54th Meeting, 49, 264-270.
- **Papakonstanti, E.A.** and Stournaras, C. Association of villin with PLC- γ 1 and PI-3 kinase leads to actin reorganization and Na⁺/P_i cotransport upregulation. French-American Colloquium on the Cytoskeleton and Human Disease. Marseille, France, April 17-20, 2001.
- **Papakonstanti, E.A.**, Tsapara A. and Stournaras, C. PAK1 promotes opioid-induced cytoskeletal reorganization by acting independently of Rac1/Cdc42. 52nd Congress of the Hellenic Society of Biochemistry and Molecular Biology, Thessaloniki, Greece, 2000. Proceedings of the 52nd Meeting, 47, 69-70.
- **Papakonstanti, E.A.**, Emmanouel, D.S., and Stournaras, C. PLC- γ 1 translocation to the actin cytoskeleton and villin activation result in microfilament depolymerization induced by Na⁺/P_i cotransport upregulation. 14th meeting of the European Cytoskeletal Forum, in Oeiras, Portugal, August 28- September 2, 1999.

- **Papakonstanti, E.A.**, Emmanouel, D.S., Gravanis, A., and Stournaras, C. The actin severing protein villin regulates the altered actin cytoskeleton dynamics induced by Na⁺/P_i co-transport activation in OK cells. 49th Congress of the Hellenic Biochemical Biophysical Society, May 23-25, 1998, Heraklion, Greece. HBBC Newsletter, 45, 2-3.
- **Papakonstanti, E.A.**, Castanas, E., Emmanouel, D.S. and Stournaras, C. Opioids induce actin disassembly and microfilament redistribution in opossum kidney cells. Balkan Biochemical Biophysical Days. Thessaloniki, Greece, May 15-17, 1997. Abstracts, pp.30.
- **Papakonstanti, E.A.**, Gravanis, A., Emmanouel, D.S. and Stournaras, C. Cytoskeletal proteins and Na⁺/P_i cotransport. 24th Meeting of the Federation of European Biochemical Societies. Barcelona (Spain), July 7-12, 1996. Abstracts, pp. 232.
- **Papakostanti, E.A.**, Stournaras, C., Gravanis, A. and Emmanouel, D.S. Na⁺/P_i co-transport alters rapidly cytoskeletal protein polymerization dynamics in Opossum Kidney cells. XIIIth International Congress of Nephrology, Madrid (Spain), July 2-6, 1995. International Society of Nephrology. Abstracts, Themes and Topic Sessions, pp. 29.
- **Papakostanti, E.A.**, Stournaras, C., Gravanis, A. and Emmanouel, D.S. Na⁺/P_i co-transport alters rapidly cytoskeletal protein polymerization dynamics in Opossum Kidney cells. 32nd Congress of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association. Athens, June 14, 1995.
- **Papakostanti, E.A.** Membrane trafficking in cell communication. Symposium: "Cell to Cell Communication", June 4-5, 1995, Iraklio, Crete, Greece. Hellenic Biochemical Biophysical Society and School of Medicine, University of Crete.
- **Papakostanti, E.A.**, Stournaras, C., Gravanis, A. and Emmanouel, D.S. Proximal tubular reabsorption of inorganic phosphate induces depolymerization of microtubules. 43rd Congress of the Hellenic Biochemical Biophysical Society, May 26-27, 1995, Ioannina, Greece. HBBC Newsletter, No 39, pp. 83.

11. ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

1. **Papakostanti, E.**, Stournaras, C., Gravanis, A. and Emmanouel, D.S. Na⁺/P_i co-transport alters rapidly cytoskeletal protein polymerization dynamics in Opossum Kidney cells. **Award for outstanding scientific presentation- European Renal Association, 1995.**
2. **Papakonstanti, E.**, Gravanis, A., Emmanouel, D.S. and Stournaras, C. Cytoskeletal proteins and Na⁺/P_i cotransport. **Awarded a FEBS Bursary to attend the 24th FEBS Meeting in Barcelona, from 7th to 12th July 1996.**
3. **Papakonstanti, E.**, Emmanouel, D.S. and Stournaras, C. PLC-γ1 translocation to the actin cytoskeleton and villin activation result in microfilament depolymerization induced by Na⁺/P_i

cotransport upregulation. **Awarded a European Union Fellowship to participate to the 14th meeting of the European Cytoskeletal Forum, in Oeiras, Portugal, from August 28 to September 2, 1999.**