

Παράρτημα 1

1^Α: Φόρμα Περιγραφής Χρηματοδοτούμενου Ερευνητικού Έργου Μεταδιδασκτόρων Ερευνητών/Τριών της 1^{ης} Προκήρυξης Ερευνητικών Έργων ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. για την ενίσχυση Μεταδιδασκτόρων Ερευνητών/Τριών

Τίτλος Χρηματοδοτούμενου Ερευνητικού Έργου (Ελληνικά):

Διερεύνηση των μηχανισμών δυσλειτουργίας του φαγοσώματος στην ανοσοκαταστολή μετά από σήψη:
Ο Δρόμος για Εξατομικευμένη Ιατρική στο Σηπτικό Ασθενή.

Τίτλος Χρηματοδοτούμενου Ερευνητικού Έργου (Αγγλικά):

Delineating molecular mechanisms of PHAGosome dysFUNCTION underlying Sepsis Immunosuppression:
A Roadmap to Personalized Medicine in Sepsis.

Όνοματεπώνυμο Επιστημονικού Υπευθύνου (Ελληνικά): Αντωνία Ακουμιανάκη

Όνοματεπώνυμο Επιστημονικού Υπευθύνου (Αγγλικά): Antonia Akoumianaki

Εκλαϊκευμένος τίτλος / φιλικός προς τον απλό αναγνώστη (Ελληνικά): Η δυσλειτουργία των φαγοκυττάρων μετά από σήψη σχετίζεται με την αυξημένη εμφάνιση νέων λοιμώξεων

Εκλαϊκευμένος τίτλος / φιλικός προς τον απλό αναγνώστη (Αγγλικά): Dysfunction of phagocytes in sepsis results in increased susceptibility to secondary infections.

Επιστημονική Περιοχή (Ελληνικά): Επιστήμες Υγείας

Επιστημονική Περιοχή (Αγγλικά): Life Sciences

Φορέας Προέλευσης και Χώρα (Ελληνικά): Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ελλάδα

Φορέας Προέλευσης και Χώρα (Αγγλικά): Medical School, University of Crete, Greece

Φορέας Υποδοχής (Ελληνικά): Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ελλάδα

Φορέας Υποδοχής (Αγγλικά): Medical School, University of Crete, Greece

Συνεργαζόμενος Φορέας (Ελληνικά) - εφόσον υπάρχει -:

Συνεργαζόμενος Φορέας (Αγγλικά) -εφόσον υπάρχει- :

Ποσό Χρηματοδότησης ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ.: 180.000€

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 36 μήνες

Σύντομη Περιγραφή / Σύνοψη του Έργου συμπεριλαμβανομένου του επιδιωκόμενου στόχου (Ελληνικά)
– μέχρι 300 λέξεις:

Το κλινικό σύνδρομο της σήψης εξακολουθεί να αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θνησιμότητας, νοσηρότητας και αυξημένου κόστους νοσηλείας παγκοσμίως, παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει επιτευχθεί στην υποστήριξη των βαρέως πασχόντων ασθενών στις μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Χαρακτηριστικό της νόσου αποτελεί η εμφάνιση σε πολλούς ασθενείς που ανακάμπτουν από την αρχική οξεία φάση της λοίμωξης, μιας κατάστασης παρατεταμένης ανοσοανεπάρκειας, η οποία χαρακτηρίζεται με τον όρο «επαγόμενη από τη σήψη ανοσοκαταστολή» και συχνά οδηγεί στο θάνατο εξαιτίας δευτερογενών λοιμώξεων από ευκαιριακά παθογόνα (βακτήρια, μύκητες).

Οι μοριακοί μηχανισμοί που οδηγούν σε ανοσοπαράλυση μετά από σήψη είναι εν πολλοίς άγνωστοι, ενώ απουσιάζουν αξιόπιστοι βιολογικοί δείκτες για την έγκαιρη διάγνωση της. Είναι αξιοσημείωτο, ότι πάνω από 100 τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν αποτύχει να βελτιώσουν την έκβαση της νόσου. Η αποτυχία των περισσότερων νέων θεραπειών, αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στην απουσία μηχανιστικής προσέγγισης για τον εντοπισμό των υποκείμενων ανοσολογικών διαταραχών σε μοριακό επίπεδο.

Η ανεπαρκής θανάτωση και απομάκρυνση των παθογόνων από τα εξειδικευμένα φαγοκύτταρα του ανοσοποιητικού (μονοκύτταρα, μακροφάγα, ουδετερόφιλα) θεωρείται ως κύρια κυτταρική βλάβη στην ανοσοκαταστολή μετά από σήψη, και αντανακλά την αυξημένη ευπάθεια σε δευτερογενείς ευκαιριακές λοιμώξεις. Πρόσφατα έχει χαρακτηριστεί ένα εξειδικευμένο μονοπάτι αυτοφαγίας, το οποίο καλείται LAP (LC3-associated phagocytosis) και διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο στη σωστή λειτουργία των φαγοκυττάρων, καθώς ρυθμίζει πλήθος ανοσολογικών αποκρίσεων στην φυσιολογική άμυνα έναντι συγκεκριμένων ευκαιριακών παθογόνων. Επιπλέον, ο σημαντικός ρόλος του LAP στην άμυνα έναντι ευκαιριακών υφομυκήτων όπως ο *Aspergillus Fumigatus*, έχει χαρακτηριστεί εκτενώς σε πρόσφατες δημοσιεύσεις της ερευνητικής μας ομάδας (*Kyrmizi et al., J Immunol 2013, Akoumianaki et al., Cell Host Microbe 2015*).

Δεδομένου του πρωταρχικού ρόλου του LAP σε βασικές λειτουργίες των φαγοκυττάρων στην άμυνα έναντι ευκαιριακών παθογόνων, θα προχωρήσω στη διερεύνηση των μοριακών μηχανισμών αναστολής του LAP που συμβάλουν στην ανοσοκαταστολή μετά από σήψη και στην αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης δευτερογενών λοιμώξεων, με σκοπό αφενός την ανάπτυξη καινοτόμων βιοδεικτών για την έγκαιρη διάγνωση της, και αφετέρου μέσα από κατάλληλη σταδιοποίηση με βάση το ανοσολογικό προφίλ του κάθε ασθενούς με σήψη, να ανοίξει ο δρόμος προς την εξατομικευμένη Ιατρική.

Σύντομη Περιγραφή / Σύνοψη του Έργου συμπεριλαμβανομένου του επιδιωκόμενου στόχου (Αγγλικά)
μέχρι 300 λέξεις:

Despite significant advances in life support of critically ill patients, sepsis remains a major cause of mortality worldwide. Recently, it has been realized that many patients who survive the initial sepsis episode enter a prolonged state of immune deactivation, termed sepsis-induced immunosuppression, which accounts for treatment failure and death due to secondary infection(s) by opportunistic bacterial and fungal pathogens. While the clinical impact of sepsis immunosuppression is well recognized, the underlying mechanisms remain unknown. Evermore, the failure of over 100 clinical trials on sepsis immunotherapy has been largely attributed to the complexity of the underlying molecular mechanisms of the disease in humans and the lack of reliable biological measures that discriminate patients with immune deactivation.

Sepsis immunosuppression is characterized by the inability of professional phagocytes (monocytes, macrophages, neutrophils) to eliminate pathogens. Due to the impairment of phagocyte immune responses, sepsis patients with underlying immunosuppression are more susceptible to secondary infections by fungal pathogens such as *Aspergillus Fumigatus*.

A non-canonical autophagy pathway termed LC3 associated Phagocytosis (LAP), regulates a wide range of physiological immune responses in phagocytes against specific opportunistic pathogens. We have extensively characterized the fundamental role of LAP in antifungal immunity (*Kyrmizi et al., J Immunol 2013, Akoumianaki et al., Cell Host Microbe 2015*). In view of the important role of LAP on phagocyte effector functions, I have decided to explore the molecular mechanisms of LAP defects in sepsis immunosuppression in order to comprehensively characterize them, with the ultimate goal to identify novel biomarkers mechanistically linked to sepsis immunosuppression and pave the way for personalized medicine approach based on immunophenotyping of individual sepsis.

Καθώς η περιγραφή/σύνοψη θα δημοσιευθεί στην ειδική e-ενότητα εντός του διαδικτυακού του τόπου του ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. - www.elidek.gr - θα σας προτείναμε να μην περιέχει εμπιστευτικές πληροφορίες σχετικά με το έργο.

Φωτογραφία Επιστημονικού Υπευθύνου ή και της Ερευνητικής Ομάδας (παρακαλούμε να επισυναφθεί σε μορφή JPG ή PNG)

Φωτογραφία η οποία σχετίζεται με το χρηματοδοτούμενο ερευνητικό έργο (παρακαλούμε να επισυναφθεί σε μορφή JPG ή PNG)

Σύντομη Περιγραφή του Αντίκτυπου του Έργου στην κοινωνία (Ελληνικά) – μέχρι 150 λέξεις:

Το κλινικό σύνδρομο της σήψης εξακολουθεί να αποτελεί ένα σοβαρό ιατρικό πρόβλημα, με τεράστιο κοινωνικό και οικονομικό αντίκτυπο παγκοσμίως. Παρά τις σημαντικές βελτιώσεις στην περίθαλψη των σοβαρά πασχόντων ασθενών στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, το ποσοστό θνησιμότητας υπερβαίνει το 50% και το κόστος νοσηλείας παραμένει αυξημένο. Επιπλέον, η αποτυχία πληθώρας κλινικών μελετών και νέων θεραπειών, σε συνδυασμό με την αυξημένη μικροβιακή αντοχή, καθιστούν επιτακτική την εύρεση νέων μηχανισμών για τον εντοπισμό των υποκείμενων ανοσολογικών διαταραχών σε μοριακό επίπεδο.

Συνοπτικά, η μελέτη PhD in SEPSIS στοχεύει:

- Στην κατανόηση της πολύπλοκης παθοφυσιολογίας της ανοσοκαταστολής μετά από σήψη, με τεράστιο αντίκτυπο στην τελική έκβαση της νόσου καθώς και στο κόστος νοσηλείας.
- Στην εύρεση και το σχεδιασμό αξιόπιστων βιοδεικτών και νέων θεραπειών.
- Στο να ανοίξει το δρόμο προς την εξατομικευμένη Ιατρική μέσα από κατάλληλη σταδιοποίηση του κάθε ασθενούς με σήψη με βάση το ανοσολογικό του προφίλ.

Σύντομη Περιγραφή του Αντίκτυπου του Έργου στην κοινωνία (Αγγλικά) – μέχρι 150 λέξεις:

Despite significant improvements in clinical care of critically ill patients, sepsis remains a major healthcare problem, with huge impact on society and economy worldwide. Mortality of severe sepsis patients exceeds 50% and hospitalization cost is substantial. Furthermore, the failure of all immunomodulatory trials in sepsis coupled with the emerging problem of antimicrobial resistance, clearly reveals the unmet need to dissect fundamental mechanisms of underlying immune defects and implement these findings in clinical research.

Overall, PhD in SEPSIS will have an impact on:

- Understanding of the complex pathophysiology of sepsis immunosuppression, a highly prevalent condition with enormous impact on patient morbidity and mortality, as well as on health care costs
- Identification of novel biomarkers and therapeutic targets in a condition where there is currently none available
- Supporting a step toward personalized medicine in sepsis based on accurate immunophenotyping of each individual patient.

Τι σημαίνει για μένα η χρηματοδότηση του ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ (Ελληνικά) – μέχρι 150 λέξεις:

Τα τελευταία χρόνια το ερευνητικό μου ενδιαφέρον εστιάζεται στη διερεύνηση των υποκείμενων ανοσολογικών μηχανισμών που συμβάλλουν στην ανοσοκαταστολή μετά από σήψη, με απώτερο σκοπό την ανάπτυξη καινοτόμων θεραπειών και την εξατομικευμένη ιατρική προσέγγιση των ασθενών. Δεδομένης της επιτακτικής ανάγκης για τη στήριξη νέων επιστημόνων έτσι ώστε να προαχθεί η έρευνα και η καινοτομία στη χώρα, η παρούσα χρηματοδότηση θα συμβάλει στην επίτευξη των ερευνητικών μου στόχων αλλά και στην εδραίωση μου στο πεδίο ως ανεξάρτητης ερευνήτριας. Για πρώτη φορά ένας μεταδιδακτορικός ερευνητής έχει τη δυνατότητα να διαχειρίζεται το πρόγραμμα του, και να είναι επιστημονικά υπεύθυνος της δικής του ερευνητικής ομάδας. Επιπλέον, το παρόν πρόγραμμα θα στηρίξει τη δημιουργία νέων συνεργασιών με καταξιωμένους ερευνητές στο πεδίο της σήψης παγκοσμίως. Συνοπτικά, η παρούσα χρηματοδότηση είναι ένα πρώτο σημαντικό βήμα προς την ερευνητική μου εδραίωση και ανεξαρτητοποίηση.

Τι σημαίνει για μένα η χρηματοδότηση του ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ (Αγγλικά) - μέχρι 150 λέξεις:

Over the past few years I am interested in dissecting molecular mechanisms of host-pathogen interactions in the context of sepsis induced immunosuppression, with the ultimate goal to discover novel therapeutic strategies and personalized medicine approaches. Because of the need of supporting young scientists and promoting research and innovation in the country this grant will allow me to pursue my expectations and build up an independent career in the field. For the first time a Post-doc is responsible for a grant and can create a new research team. In addition, this funding will support new collaborations with internationally recognized scientists in the field with the same strong interest for development and

clinical validation of novel sepsis biomarkers and therapeutics. Collectively, this grant is my first important step that will pave the way to independency.

Ιστοσελίδα προβολής του Ερευνητικού Έργου εφόσον υπάρχει διαθέσιμη: -