



ΕΛΙΔΕΚ.
Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας & Καινοτομίας

Περιγραφή Χρηματοδοτούμενων Ερευνητικών Έργων
1η Προκήρυξη Ερευνητικών Έργων ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ.
για την ενίσχυση Μεταδιδακτόρων Ερευνητών/Τριών

Τίτλος Ερευνητικού Έργου

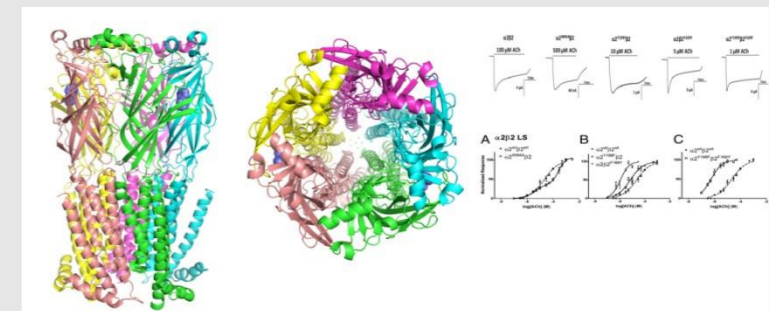
«Δομικές και Λειτουργικές Μελέτες Νικοτινικών Υποδοχέων Ακετυλοχολίνης»

Επιστημονικός Υπεύθυνος: Πέτρος Γκιάστας

Εκλαϊκευμένος τίτλος: «Μελέτη μεμβρανικών υποδοχέων»

Επιστημονική Περιοχή: Επιστήμες Ζωής
(Ιατρικής και Επιστημών Υγείας)

Φορέας Υποδοχής: Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ



Ποσό Χρηματοδότησης: 180.000 €

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 36 μήνες

Φορέας Χρηματοδότησης: ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ.

Σύνοψη Ερευνητικού έργου

«Δομικές και Λειτουργικές Μελέτες Νικοτινικών Υποδοχέων Ακετυλοχολίνης»

Οι νικοτινικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης (nAChRs) ανήκουν στην υπεροικογένεια των πενταμερών διαύλων ιόντων ενεργοποιούμενων μέσω προσδέτη (LGIC). Είναι βασικά μόρια για τη μεσολάβηση της ταχείας νευροδιαβίβασης καθώς και για τη ρύθμιση της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών. Οι nAChRs είναι πρωτεϊνικά μόρια ενσωματωμένα στην κυτταρική μεμβράνη, τα οποία κατά τη δέσμευση της ακετυλοχολίνης ή άλλων αγωνιστών στην εξωκυτταρική τους περιοχή μεταδίδουν αλλοστερικά το σήμα στο εσωτερικό του κυττάρου. Κατά τη διαδικασία αυτή, οι υποδοχείς υφίστανται σύνθετες στερεοδιατακτικές μεταβολές που οδηγούν σε παροδικό άνοιγμα του διαύλου ιόντων, αποπολώνοντας την κυτταρική μεμβράνη και πυροδοτώντας μια αλληλουχία γεγονότων. Εκτός από τους nAChRs, η οικογένεια των πενταμερών LGIC περιλαμβάνει υποδοχείς ενεργοποιημένους από γλυκίνη, GABA και σεροτονίνη. Η δυσλειτουργία διαφόρων LGICs σχετίζεται με αρκετά νευροεκφυλιστικά νοσήματα, καθιστώντας τους σημαντικούς στόχους ψυχοτρόπων φαρμάκων με θεραπευτικές ή ανακουφιστικές ιδιότητες (συμπεριλαμβανομένης της νικοτίνης, της βαρενικλίνης, των βενζοδιαζεπινών, του αλκοόλ, των αντιεμετικών, των γενικών αναισθητικών κλπ.). Οι πρόσφατες εξελίξεις σε μεθόδους που σχετίζονται με τις δομικές μελέτες, οι οποίες περιλαμβάνουν, ανώτερα ευκαρυωτικά συστήματα έκφρασης, χειρισμό της πενταμερούς στοιχειομετρίας των LGICs, μεθόδους κρυστάλλωσης πρωτεϊνών και συλλογής δεδομένων αλλά και η αλματώδης ανάπτυξη της ηλεκτρονικής κρυο-μικροσκοπίας, οδήγησαν σε έναν αυξανόμενο αριθμό των διαθέσιμων δομών LGIC κατά την τελευταία τριετία. Ωστόσο, δεδομένης της πληθώρας των διαφόρων υποτύπων LGIC που εκφράζονται σε πολλές περιοχές του κεντρικού ή του περιφερικού νευρικού συστήματος, η δομική μας γνώση παραμένει ελλιπής και απαιτεί περαιτέρω προσθήκες προκειμένου να αποκαλυφθούν τα μηχανιστικά χαρακτηριστικά των διαφόρων υποτύπων σε ατομικό επίπεδο, να μελετηθεί η ιδιαίτερη φαρμακολογία τους και τελικά να επιταχυνθεί ο σχεδιασμός και ανάπτυξη επιλεκτικών και αποδοτικών φαρμάκων. Τα παραπάνω, μαζί με μελέτες που θα συσχετίζουν γενετικές ανωμαλίες με δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά διαφόρων LGICs αποτελούν στόχους του StruNic.

Οι νευρολογικές ασθένειες που συνδέονται με τη δυσλειτουργία των νευρικών υποδοχέων είναι πολυάριθμες, επηρεάζοντας εκατομμύρια ανθρώπων σε όλο τον κόσμο, ενώ η εξάρτηση από τη νικοτίνη και το αλκοόλ επηρεάζει δισεκατομμύρια. Μέχρι σήμερα, κυρίως λόγω της έλλειψης δομών υψηλής διακριτότητας, έχει εγκριθεί μόνο ένα φάρμακο που στοχεύει nAChR για κλινική χρήση, η βαρενικλίνη. Πρόκειται για μερικό αγωνιστή που χρησιμοποιείται για τη διακοπή του καπνίσματος, αρκετά εκλεκτικό έναντι του υπότυπου $\alpha 4\beta 2$ nAChR, που παρά την υψηλή αποτελεσματικότητα δημιουργεί ψυχιατρικές παρενέργειες. Η αποσαφήνιση δομών υψηλής διακριτότητας νευρικών nAChRs θα αποκαλύψει, μεταξύ άλλων, την τρισδιάστατη δομή των θέσεων δέσμευσης ορθοστερικών ενώσεων και αλλοστερικών τροποποιητών. Αυτά τα ευρήματα αναμένεται να βοηθήσουν στο σχεδιασμό αποτελεσματικότερων και εκλεκτικότερων φαρμακευτικών ενώσεων, στοχεύοντας σε ξεχωριστούς υποτύπους nAChR που σχετίζονται με συγκεκριμένες ασθένειες. Επίσης, οι μελέτες του StruNic θα βοηθήσουν και στην ανάπτυξη νέων διαγνωστικών εργαλείων μέσω της συσχέτισης γενετικών ανωμαλιών που εντοπίζονται στους συγκεκριμένους υποδοχείς με λειτουργικούς φαινότυπους.

Η χρηματοδότηση του ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. σημαίνει...



Η σοβαρή οικονομική κρίση των τελευταίων ετών στην Ελλάδα οδήγησε σε μεγάλες περικοπές των κονδυλίων έρευνας αλλά και εκπαίδευσης. Επιπλέον, εξαιτίας της παρατεταμένης παύσης δημιουργίας νέων θέσεων στα ερευνητικά κέντρα και πανεπιστήμια της χώρας, πολλοί ερευνητές ή εγκατέλειψαν την έρευνα είτε μετανάστευσαν σε άλλες χώρες, οδηγώντας στο λεγόμενο φαινόμενο του "brain drain". Ως ένας από τους ερευνητές που αντιμετώπισαν αυτό το δίλημμα, μπορώ να τονίσω εμφατικά ότι η χρηματοδότηση από το ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. θα μου επιτρέψει να συνεχίσω την έρευνα μου, μάλιστα σε νέες κατευθύνσεις, εφαρμόζοντας τεχνολογίες αιχμής και αναπτύσσοντας συνεργασίες με εξέχοντες ερευνητές. Αυτή η χρηματοδότηση θα ωφελήσει και άλλες, εκτός των πειραματικών-επιστημονικών μου, δεξιοτήτων, με έμφαση στην ανάπτυξη των σημαντικών δεξιοτήτων της επικοινωνίας, οργάνωσης και καθοδήγησης ερευνητικών έργων. Ευελπιστώ ότι αυτή η χρηματοδότηση θα εδραιώσει το προφίλ μου στην επιστημονική κοινότητα του πεδίου και θα μου επιτρέψει να αναπτύξω επιτυχημένες διεπιστημονικές συνεργασίες συμμετέχοντας άμεσα στη συγγραφή νέων ερευνητικών προτάσεων.

Ο Επιστημονικός Υπεύθυνος

Πέτρος Γκιάστας



ΕΛΙΔΕΚ.
Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας & Καινοτομίας

Στηρίζουμε την Έρευνα Ενισχύουμε την Καινοτομία

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Βασιλίσσης Σοφίας 127, 11521, Αθήνα

210 64 12 410, 420

info@elidek.gr

www.elidek.gr

