



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

«Μελέτη του μηχανισμού επεξεργασίας αντιγόνων σε ατομικό επίπεδο»

Επιστημονικός Υπεύθυνος: Αθανάσιος Παπακυριακού και Αναστασία Μπακάλη

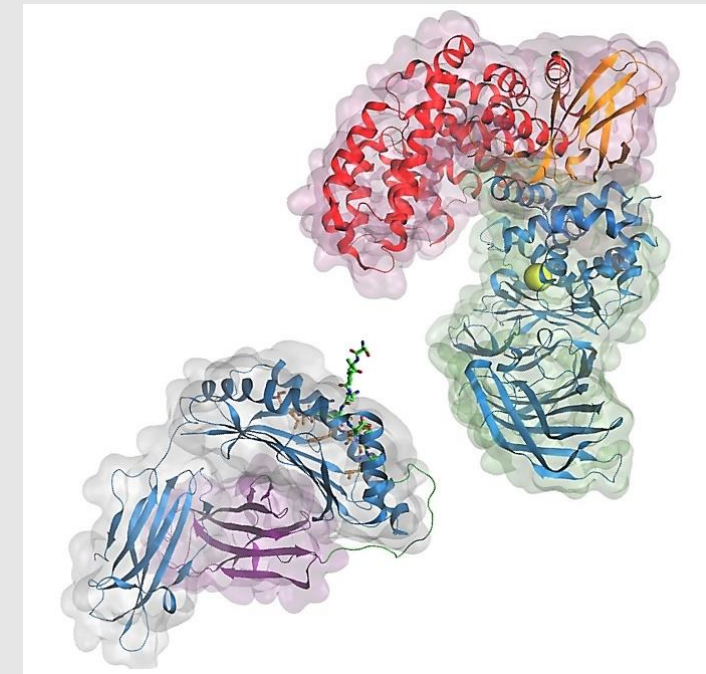
Εκλαϊκευμένος τίτλος: «Αποκρυπτογραφώντας τη μηχανή αντιγονοπαρουσίασης»

Επιστημονική Περιοχή: Επιστήμες Ζωής (Ιατρικής & Επιστημών Υγείας)

Φορέας Προέλευσης: Πανεπιστήμιο Σαουθάμπτον, Ηνωμένο Βασίλειο

Φορέας Υποδοχής: Ινστιτούτο Βιοεπιστημών & Εφαρμογών, ΕΚΕΦΕ “Δημόκριτος”

Συνεργαζόμενος Φορέας: Πανεπιστήμιο Οξφόρδης, Ινστιτούτο Δομικής Βιολογίας



Ποσό Χρηματοδότησης: 180.000 €
Διάρκεια Χρηματοδότησης: 36 μήνες
Φορέας Χρηματοδότησης: ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ.

#BrainGain #StrongerGreece

Σύνοψη Ερευνητικού έργου

«Μελέτη του μηχανισμού επεξεργασίας αντιγόνων σε ατομικό επίπεδο»

Οι επίκτητες ανοσολογικές αποκρίσεις στηρίζονται στη δημιουργία συμπλεγμάτων μεταξύ αντιγονικών πεπτιδίων και μορίων ιστοσυμβατότητας τάξης I (MHCI). Η αναγνώριση των συμπλόκων αυτών από τα T-λεμφοκύτταρα, εκκινεί μια σειρά βιοχημικών διεργασιών με στόχο την απαλοιφή επιβλαβών κυττάρων. Τα αντιγονικά πεπτίδια δημιουργούνται εντός των κυττάρων μέσω πρωτεόλυσης, φορτώνονται στα MHCI στο Ενδοπλασματικό Δίκτυο (ΕΔ) και μεταφέρονται στην επιφάνεια των κυττάρων για να παρουσιαστούν στο ανοσοποιητικό σύστημα. Η αμινοπεπτιδάση 1 του ΕΔ (ERAP1) παίζει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία αντιγονικών πεπτιδίων είτε μέσω της απομάκρυνσης αμινοξικών καταλοίπων από το αμινοτελικό άκρο πρόδρομων επιτόπων είτε μέσω υπέρμετρης αποκοπής τους που οδηγεί σε καταστροφή τους. Πολλές μελέτες έχουν τονίσει τη σημασία της ERAP1 στη ρύθμιση αποκρίσεων έναντι υγιών και παθολογικών κυττάρων. Η αναστολή της ERAP1 οδηγεί στη δημιουργία ισχυρών αντικαρκινικών αποκρίσεων και ως εκ τούτου αποτελεί καλό υποψήφιο φαρμακολογικό στόχο για την ανοσοθεραπεία. Η αμινοπεπτιδάση αυτή όμως εμφανίζει και αυξημένη ποικιλομορφία, γεγονός που έχει συνδεθεί με προδιάθεση σε ασθένειες (κυρίως αυτοάνοσα νοσήματα) επαληθευμένο σε γενετικό και λειτουργικό επίπεδο. Φαίνεται πως η ERAP1 αποτελεί κομβικό μόριο στη δημιουργία του ανοσοπεπτιδιώματος και την εγκαθίδρυση της ανοσοκυριαρχίας. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, η ERAP1 μπορεί να επεξεργάζεται πεπτίδια τόσο σε διάλυμα όσο και προσδεδεμένα στο μόριο MHCI, υποδηλώνοντας ότι τα μόρια ιστοσυμβατότητας μπορούν να επηρεάζουν τη δραστικότητα και την εξειδίκευση της ERAP1.

Παρόλο που η ERAP1 θεωρούνταν για καιρό η κύρια αμινοπεπτιδάση του ΕΔ, πρόσφατα έγινε σαφές ότι μία δεύτερη ομόλογη αμινοπεπτιδάση, η ERAP2, είναι εξίσου σημαντική για τη σωστή επεξεργασία των αντιγονικών πεπτιδίων και πιθανότατα μέσω της δημιουργίας ετεροδιμερούς συμπλόκου με την ERAP1, διασφαλίζει το σχηματισμό αντιγονικών επιτόπων.

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής πρότασης είναι να απαντήσει σε δύο βασικά ερωτήματα στον τομέα της ανοσολογίας:

1. Μπορεί η ERAP1 να επεξεργάζεται αντιγονικά πεπτίδια, ενόσω αυτά βρίσκονται προσδεδεμένα στα μόρια ιστοσυμβατότητας;
2. Ποια η φύση και η σημασία των ετεροδιμερών *ERAP1/ERAP2*;

Οι αμινοπεπτιδάσες του Ενδοπλασματικού Δικτύου παίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία των αντιγονικών επιτόπων που θα παρουσιαστούν μέσω των μορίων ιστοσυμβατότητας στο ανοσοποιητικό σύστημα και κατ' επέκταση στην ενεργοποίησή του για την αντιμετώπιση των παθολογικών καταστάσεων. Η κατανόηση του μηχανισμού δράσης των ενζύμων αυτών με βιοχημικές και δομικές μελέτες σε φυσιολογικές συνθήκες αλλά και οι αλλαγές που παρατηρούνται στη δραστηριότητά τους και σχετίζονται με παθολογικές καταστάσεις (κυρίως αυτοάνοσα νοσήματα και καρκίνος), θα αποκαλύψει σημαντικά στοιχεία σχετικά με τις αλλαγές του ανοσοπεπτιδιώματος και την αιτιολογία της παθογένεσης των ασθενειών αυτών. Ο σχεδιασμός μικρών μορίων για τη ρύθμιση της λειτουργίας των ενζύμων αυτών (υπερ-ενεργοποίηση ή καταστολή της δράσης τους) θα ανοίξει νέους θεραπευτικούς τρόπους αντιμετώπισης πλήθους ασθενειών, αρκετές από τις οποίες εμφανίζονται με μεγάλη συχνότητα στον ελληνικό πληθυσμό.

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



Η χρηματοδότηση του ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ έπαιξε καθοριστικό ρόλο στην επιλογή μου για επιστροφή στην Ελλάδα από την Αγγλία. Είναι η πρώτη φορά που ελληνικό πρόγραμμα ενίσχυσης μεταδιδακτόρων δίνει τη δυνατότητα στο μεταδιδάκτορα να είναι ο ίδιος Επιστημονικός Υπεύθυνος του Έργου. Επιπλέον, το ποσό προς χρηματοδότηση είναι σημαντικό και ικανό για δημιουργία μιας μίνι ερευνητικής ομάδας με τα απαραίτητα αναλώσιμα, μικροεξοπλισμό και έξοδα δημοσιότητας.

*Οι Επιστημονικοί Υπεύθυνοι
Αθανάσιος Παιδακαρακού και Αναστασία Μιδακάλη*



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

