



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

«Παρεμπόδιση της παθολογικής αλληλεπίδρασης ATXN1Q82-MED15 που ενισχύει την πρωτεϊνική συσσωμάτωση»

Επιστημονικός Υπεύθυνος: Σπύρος Πετράκης

Επιστημονική Περιοχή: Επιστήμες ζωής

Φορέας Υποδοχής: INEB/ΕΚΕΤΑ

Συνεργαζόμενος Φορέας: Max Delbrück Center for Molecular Medicine

Ποσό Χρηματοδότησης: 180.000 €

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 36 μήνες

Φορέας Χρηματοδότησης: ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ.

Τίτλος Ερευνητικού Έργου

«Παρεμπόδιση της παθολογικής αλληλεπίδρασης ATXN1Q82-MED15 που ενισχύει την πρωτεϊνική συσσωμάτωση»

Η Spinocerebellar ataxia type-1 (SCA1) είναι μια θανατηφόρα νευροεκφυλιστική νόσος που ανήκει στην κατηγορία των ασθενειών polyQ. Προκαλείται από προσθήκες τρινουκλεοτιδίων CAG στην κωδικοποιούσα περιοχή του γονιδίου ataxin-1 (ATXN1) με αποτέλεσμα η αντίστοιχη πρωτεΐνη να φέρει μεγαλύτερες αλυσίδες γλουταμίνης. Η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη αναδιπλώνεται λανθασμένα σε τοξικά ολιγομερή και σχηματίζει ενδοπυρηνικά συσσωματώματα που προκαλούν νευροεκφύλιση σε νευρώνες της παρεγκεφαλίδας. Σε προηγούμενη μελέτη, δείξαμε ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ της μεταλλαγμένης ATXN1 και της πρωτεΐνης MED15 (ATXN1-MED15 PPI) αυξάνει το σχηματισμό πρωτεϊνικών polyQ συσσωματωμάτων και την κυτταροτοξικότητα. Συνεπώς, η παρεμπόδιση της ATXN1-MED15 PPI θα μπορούσε πιθανόν να προστατέψει τους εγκεφαλικούς νευρώνες από τον κυτταρικό θάνατο.

Στην παρούσα πρόταση, σκοπεύουμε να ταυτοποιήσουμε το επιτόπιο της ATXN1-MED15 PPI και να το παρεμποδίσουμε με τη χρήση χημικών ουσιών που έχουν παρόμοια δομή. Τέτοιες ουσίες θα μπορούσαν να μειώνουν την πρωτεϊνική polyQ συσσωμάτωση και την κυτταροτοξικότητα. Προκειμένου να μειώσουμε την πειραματική δουλειά, σκοπεύουμε να συνδυάσουμε υπολογιστικές μεθόδους προσομοίωσης με βιοδοκιμασίες σε κυτταρικά μοντέλα. Αρχικά, θα προβλέψουμε το επιτόπιο της ATXN1-MED15 PPI χρησιμοποιώντας έναν αλγόριθμο πρωτεϊνικής σύνδεσης. Η πρόβλεψη του αλγορίθμου θα επιβεβαιωθεί σε μια κυτταρική βιοδοκιμάσια που μπορεί να ποσοτικοποιήσει την ATXN1-MED15 PPI. Στη συνέχεια, θα πραγματοποιήσουμε μια υπολογιστική εικονική μελέτη για την επιλογή χημικών ουσιών που έχουν παρόμοια δομή με το επιτόπιο της ATXN1-MED15 PPI. Αυτές οι ουσίες θα μελετηθούν αν παρεμποδίζουν την ATXN1-MED15 PPI σε κυτταρικά μοντέλα. Ουσίες που θα έχουν τέτοιο αποτέλεσμα, θα δοκιμαστούν αν μειώνουν την πρωτεϊνική polyQ συσσωμάτωση σε ένα καινοτόμο βλαστοκυτταρικό μοντέλο, χρησιμοποιώντας την αυτοματοποιημένη τεχνική high-content screening. Αναμένουμε ότι οι ουσίες που παρεμποδίζουν την ATXN1-MED15 PPI θα μειώνουν και την πρωτεϊνική polyQ συσσωμάτωση σε ανθρώπινα κύτταρα. Τέτοιες ουσίες θα μπορούσαν να αποτελέσουν βάση ανάπτυξης νέων φαρμάκων εναντίον των polyQ ασθενειών.

Αυτή τη στιγμή δεν υπάρχει θεραπεία για τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες polyQ ενώ η κύρια ερευνητική προσπάθεια εστιάζεται στην εξεύρεση φαρμάκων με τη χρήση τεχνικών μεγάλης κλίμακας. Σε αυτό το έργο, θέλουμε να ταυτοποιήσουμε φαρμακευτικές ουσίες που θα παρεμποδίζουν στοχευμένα έναν γνωστό μηχανισμό παθολογικής πρωτεϊνικής συσσωμάτωσης. Αυτή η μεθοδολογία μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων ενώ μπορεί να έχει εφαρμογές και σε άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες.

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



Η χρηματοδότηση του ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. μου δίνει τη δυνατότητα να πραγματοποιήσω έρευνα εστιασμένη στα ενδιαφέροντά μου και να δημιουργήσω τη δική μου ομάδα, διευρύνοντας παράλληλα το δίκτυο των συνεργασιών μου. Αυτή η οικονομική στήριξη μου δίνει τη δυνατότητα να παραμείνω στην Ελλάδα και δημιουργεί τις προϋποθέσεις για τη μακροπρόθεσμη ενσωμάτωση μου στο ερευνητικό ιστό της χώρας.

*Ο Επιστημονικός Υπεύθυνος
Ειδύρος Πετράκης*





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

