



**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

«Σίγαση της έκφρασης του ανθρωπίνου Wnt1 με νανοσωματίδια επεμβατικού RNA για την βελτίωση της αποτελεσματικότητας εμβολίων δενδριτικών κυττάρων κατά νεοαντιγόνων καρκίνου του πνεύμονα»

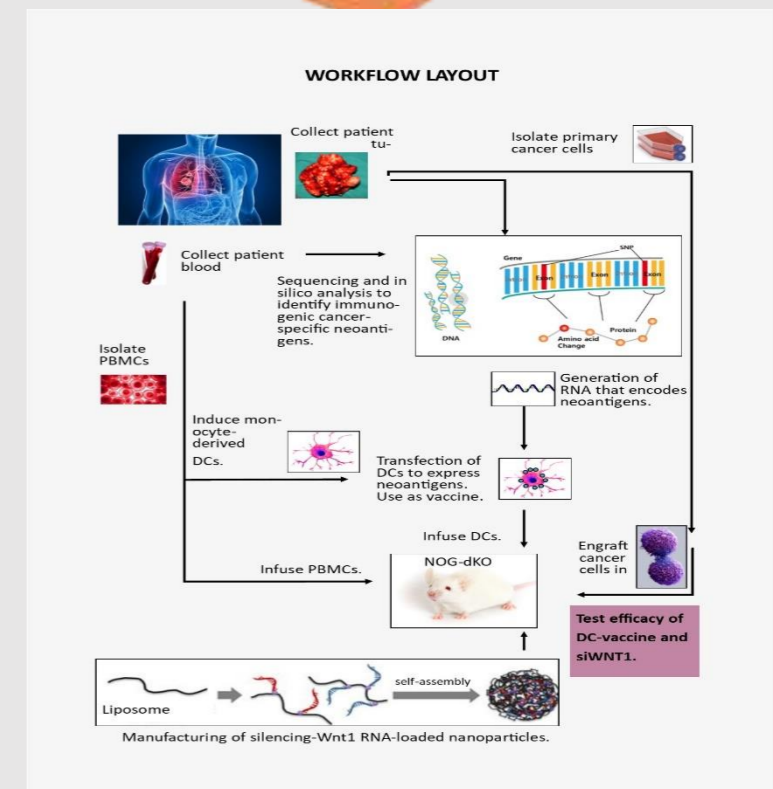
**Επιστημονική Υπεύθυνη:** Μαρία Τσουμακίδου

**Εκλαϊκευμένος τίτλος:** «Καταστολή του Wnt1 με νανοσωματίδια για την βελτίωση της αποτελεσματικότητας εμβολίων δενδριτικών κυττάρων κατά καρκίνου του πνεύμονα»

**Επιστημονική Περιοχή:** Επιστήμες Ζωής (Ιατρικές Επιστήμες και Επιστήμες Υγείας)

**Φορέας Υποδοχής:** Ίδρυμα Βιοιατρικών Ερευνών «Αλέξανδρος Φλέμινγκ»

**Συνεργαζόμενος Φορέας:** Ινστιτούτο LUDWIG για την έρευνα Καρκίνου, Ελβετία



**Ποσό Χρηματοδότησης:** 180.000 €  
**Διάρκεια Χρηματοδότησης:** 24 μήνες  
**Φορέας Χρηματοδότησης:** ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ.

### «Σίγαση της έκφρασης του ανθρωπίνου Wnt1 με νανοσωματίδια επεμβατικού RNA για την βελτίωση της αποτελεσματικότητας εμβολίων δενδριτικών κυττάρων κατά νεοαντιγόνων καρκίνου του πνεύμονα»

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στον κόσμο. Οι όγκοι του πνεύμονα έχουν ιδιαίτερα υψηλό αριθμό σωματικών μεταλλάξεων. Τα πεπτίδια που περιέχουν αυτές τις μεταλλάξεις θα μπορούσαν να είναι ανοσογόνα (νεοαντιγόνα). Θεωρείται ύψιστης σημασίας η δημιουργία εμβολίων που κινητοποιούν αποτελεσματικά την ανοσία έναντι νεοαντιγόνων. Τα δενδριτικά κύτταρα (ΔΚ) είναι επαγγελματίες αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και για αυτό θεωρούνται οι καλύτεροι φορείς αντιγόνων σε δοκιμές εμβολιασμού. Ωστόσο, οι μέχρι σήμερα μελέτες αντικαρκινικών εμβολίων με βάση τα ΔΚ δείχνουν περιορισμένη επιτυχία, κυρίως επειδή οι όγκοι χρησιμοποιούν στρατηγικές για την καταστολή των ΔΚ. Αυτό δείχνει ότι οι περισσότεροι ασθενείς με καρκίνο δεν θα ανταποκριθούν θετικά στην χορήγηση εμβολίων ΔΚ ως μονοθεραπεία και υποδεικνύει ότι πρέπει να υιοθετηθούν στρατηγικές συνδυασμού με παράγοντες που στοχεύουν το ανοσοκατασταλτικό μικροπεριβάλλον του όγκου. Πρόσφατες μηχανιστικές μελέτες μας σε ζωικά μοντέλα σε συνδυασμό με την ανάλυση ανθρωπίνων όγκων του πνεύμονα δείχνουν ότι το Wnt-1 εκφράζεται από καρκινικά κύτταρα και δρα παρακρινώς σε ενδοογκικά ΔΚ για να προάγει ανοχή των Τ κυττάρων έναντι των καρκινικών αντιγόνων. Η υπόθεση του ΝΕΟVΑC είναι ότι η συνδυαστική αγωγή με παράγοντες που μπλοκάρουν το Wnt1 και με εμβόλια ΔΚ που παρουσιάζουν τα ειδικά νεοαντιγόνα του κάθε ασθενούς μπορεί να προκαλέσει αποτελεσματική ανοσία κατά του όγκου και συνεπώς να αυξήσει την επιβίωση ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα.

Αρχικά θα εφαρμόσουμε τεχνολογίες βαθιάς αλληλουχίας για την ταυτοποίηση των μεταλλάξεων που υπάρχουν μέσα στο τμήμα που κωδικοποιεί πρωτεΐνες του γονιδιώματος του όγκου. Στη συνέχεια, θα χρησιμοποιήσουμε την ανάλυση αλληλουχίας RNA για να επιλέξουμε τις εκφραζόμενες μεταλλάξεις και θα προχωρήσουμε σε πρόσθετο φιλτράρισμα μέσω αλγορίθμων λογισμικού που προβλέπουν τη συνάφεια δέσμευσης MHC / HLA των μεταλλαγμένων πεπτιδίων. Προκειμένου να δημιουργηθούν ΔΚ που εκφράζουν νεοαντιγόνα για δοκιμή εμβολιασμού, RNA που εκφράζει πεπτίδια με υψηλή προβλεπόμενη συγγένεια MHC και θα εισαχθεί σε αυτόλογα ΔΚ που προέρχονται από μονοκύτταρα. Για τον προκλινικό έλεγχο της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας του συνδυασμού νανοσωματιδίων σίγασης Wnt1 και εμβολίων ΔΚ έναντι νεοαντιγόνων, θα χρησιμοποιηθούν εξανθρωποποιημένα μοντέλα ποντικών-ξενιστών πρωτογενών καρκίνων του πνεύμονα. Η ανάπτυξη του όγκου και οι ανοσολογικές αντιδράσεις θα αναλυθούν.

Το ΝΕΟVAC στοχεύει στην ανάπτυξη μιας νέας συνδυαστικής ανοσοθεραπείας, με στόχο την ενεργοποίηση της ανοσολογικής απάντησης κατά νεοαντιγόνων που εκφράζονται ειδικά από τον καρκίνο. Η θεραπευτική αυτή προσέγγιση βασίζεται στην συν χορήγηση νανοσωματιδίων σίγασης έκφρασης του Wnt1 και δενδριτικών κυττάρων (ΔΚ) που εκφράζουν καρκινικά νεοαντιγόνα. Είναι σχεδιασμένη για να θεμελιώσει απόδειξη αρχής (proof of principle) ότι η σίγαση έκφρασης Wnt1 είναι ένας σημαντικός νέος ανοσοθεραπευτικό στόχος στον καρκίνο του πνεύμονα και δρα συνεργικά με τον εμβολιασμό μέσω ΔΚ, απελευθερώνοντας τα ΔΚ από την ανοσοκατασταλτική επίδραση του καρκινικού μικροπεριβάλλοντος. Δεδομένου ότι το Wnt1 υπερεκφράζεται από πολλούς όγκους, όπως αυτός του παχέος εντέρου, του μαστού και των ωοθηκών, οι ανακαλύψεις του ΝΕΟVAC αναμένεται να έχουν τεράστια θεραπευτική αξία και για άλλους τύπους καρκίνου.



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



Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης αυτής της πρότασης θα αποκτήσω νέες γνώσεις στην ανοσοθεραπεία κατά καρκινικών νεοαντιγόνων και στον εμβολιασμό με δενδριτικά κύτταρα, καθώς και εμπειρία στην ανάπτυξη εξανθρωποποιημένων ποντικών. Τα ανωτέρω, θα διευρύνουν τις μελλοντικές μου επιλογές για την ανάπτυξη νέων γραμμών έρευνας στο εργαστήριό μου. Επί του παρόντος, μόνο λίγες ερευνητικές ομάδες επικεντρώνονται στην μελέτη εμβολιασμού έναντι νεοαντιγόνων στην Ευρώπη και καμία στην Ελλάδα. Από την άλλη πλευρά, θα φέρω διεθνείς συνεργασίες στο εργαστήριό μου, όπως ο Δρ Γεώργιος Κούκος (Διευθυντής του Ινστιτούτου Ludwig για την Έρευνα του Καρκίνου, Ελβετία), διεθνώς αναγνωρισμένος για τις πρωτοποριακές του μελέτες με ανθρώπινα εμβόλια δενδριτικών κυττάρων. Με την ολοκλήρωση του NEOVAC, σχεδιάζω να πετύχω τα εξής: α) Τουλάχιστον δύο δημοσιεύσεις σε περιοδικά υψηλού αντίκτυπου, β) Αύξηση του διεθνούς επιστημονικού δικτύου μου, γ) Επιστημονική ωριμότητα και παγίωση της ανεξαρτησίας μέσω επίτευξης νέων χρηματοδοτήσεων.

*Η Επιστημονική Υπεύθυνη*



**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](mailto:info@elidek.gr)

[www.elidek.gr](http://www.elidek.gr)

