



ΕΛΙΔΕΚ.
Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας & Καινοτομίας

Περιγραφή Χρηματοδοτούμενου Ερευνητικού Έργου
1η Προκήρυξη Ερευνητικών Έργων ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. για την
ενίσχυση των Μελών ΔΕΠ και Ερευνητών/τριών και την
προμήθεια ερευνητικού εξοπλισμού μεγάλης αξίας

Τίτλος Ερευνητικού Έργου: Διερεύνηση των μηχανισμών μεταφοράς και έκκρισης της πρωτεΐνης α-συνουκλεΐνης με σκοπό τη διαλεύκανση των αιτιών παθογένειας στη Νόσο του Πάρκινσον.

Επιστημονική Υπεύθυνη: Ευαγγελία Εμμανουηλίδου

Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος: Μελέτη των μηχανισμών μεταφοράς και έκκρισης της πρωτεΐνης α-συνουκλεΐνης σε νευρικά κύτταρα

Επιστημονική Περιοχή: Νευροεπιστήμες & Νευρολογικές ασθένειες

Φορέας Προέλευσης και Χώρα: Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ελλάδα

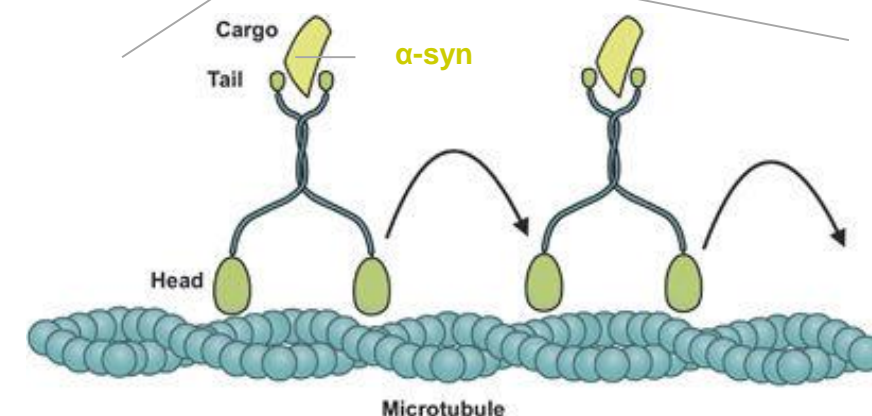
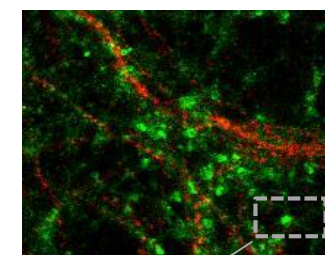
Φορέας Υποδοχής: Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Συνεργαζόμενος Φορέας: Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

Ιστοσελίδα προβολής του Έργου (αν υφίσταται): -

Ποσό Χρηματοδότησης: 180,000 €

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 36 μήνες



Σύνοψη Ερευνητικού Έργου

Οι νευρώνες στις περιοχές του εγκεφάλου που νοσούν στη Νόσο του Πάρκινσον (ΝΠ) χαρακτηρίζονται από την απόθεση πρωτεϊνικών ινιδίων που ονομάζονται σωμάτια Lewy. Κύριο συστατικό των σωματίων Lewy είναι η α-συνουκλεΐνη, μια πρωτεΐνη που απαντάται φυσιολογικά στον εγκέφαλο, κυρίως στα προ-συναπτικά άκρα των νευρώνων. Οι μέχρι τώρα μελέτες συνηγορούν ότι συγκεκριμένες ολιγομερείς μορφές που προκύπτουν μέσω πολυμερισμού της α-συνουκλεΐνης, είναι οι δομές που δρουν τοξικά για το νευρικό κύτταρο. Η τοπολογία της πρωτεΐνης στα συναπτικά άκρα οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η κυτταροπλασματική δράση της σχετίζεται με τη λειτουργικότητα της σύναψης. Ο μηχανισμός μεταφοράς της α-συνουκλεΐνης προς τις συναπτικές απολήξεις δεν είναι γνωστός. Είναι όμως αντιληπτό ότι η διατάραξη αυτού του μηχανισμού σε συγκεκριμένους νευρώνες, όπως έχει προταθεί σε κάποιες νευροεκφυλιστικές νόσους αλλά και στη ΝΠ, θα έχει ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία των συνάψεων των νευρώνων αυτών.

Παράλληλα, η α-συνουκλεΐνη εκκρίνεται στον εξωκυττάριο χώρο όπου μπορεί να επιδρά σε γειτονικούς νευρώνες-αποδέκτες. Αυτή η παρακρινής δράση έχει ενοχοποιηθεί για τη μετάδοση της παθολογίας από μία περιοχή του εγκεφάλου σε μια άλλη περιοχή μέσω της συναπτικής σύνδεσης των δύο περιοχών. Το μοριακό μονοπάτι έκκρισης της α-συνουκλεΐνης δεν είναι πλήρως διευκρινισμένο. Πρόκειται όμως για έναν ρυθμιζόμενο μηχανισμό, ενεργό είτε υπό φυσιολογικές είτε υπό παθολογικές συνθήκες. Η εξισορροπημένη έκκριση της α-συνουκλεΐνης εξασφαλίζει την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας συσσωμάτωσης της πρωτεΐνης στον εξωκυττάριο χώρο.

Η παρούσα πρόταση στοχεύει να αποσαφηνίσει σε κυτταρικό επίπεδο τους μηχανισμούς μεταφοράς και έκκρισης της α-συνουκλεΐνης και να εξετάσει αλλαγές στα μόρια που συμμετέχουν στα μονοπάτια αυτά υπό παθολογικές καταστάσεις. Διαλεύκανση των βασικών αυτών μηχανισμών, που σχετίζονται άμεσα με τη φυσιολογική δράση της α-συνουκλεΐνης, θα συμβάλλουν στην περαιτέρω κατανόηση της παθολογικής της δράσης, δηλαδή της δημιουργίας και διασποράς των συσσωματωμένων μορφών της, φαινόμενα τα οποία πιθανόν να οδηγούν τελικά στη συναπτική αποδιοργάνωση και τον εκφυλισμό των νευρώνων.

Πρωτοτυπία του Ερευνητικού Έργου

Το προτεινόμενο ερευνητικό έργο εστιάζεται σε τέσσερις βασικές ενότητες οι οποίες στηρίζονται σε πολυσχιδή προ-υπάρχουσα ερευνητική εμπειρία στα πεδία της μοριακής βιολογίας και της νευροβιολογίας. Οι ενότητες αυτές θα μελετηθούν ανεξάρτητα με σκοπό στο τέλος του έργου να μπορούμε να περιγράψουμε με σαφήνεια δύο συζευγμένους βιολογικούς μηχανισμούς: τη μεταφορά και την έκκριση της α-συνουκλεΐνης, μιας πρωτεΐνης με εξαιρετική σημασία στη Νόσο του Πάρκινσον. Για την υλοποίηση των στόχων είναι αναγκαία η ανάπτυξη και εφαρμογή σε κυτταρικό επίπεδο καινοτόμων δοκιμασιών φθορισμού που θα κατασκευαστούν μέσω των τεχνικών μοριακής βιολογίας. Μέσω των μεθόδων αυτών, που θα επιτρέψουν την ανίχνευση και παρακολούθηση συγκεκριμένων πρωτεϊνών σε πραγματικό χρόνο σε ζωντανά νευρικά κύτταρα χρησιμοποιώντας ειδικούς φθορισμογόνους ιχνηθέτες, θα ανακαλύψουμε μόρια-κλειδιά που υπεισέρχονται στους μηχανισμούς μεταφοράς και έκκρισης της πρωτεΐνης α-συνουκλεΐνης υπό φυσιολογικές συνθήκες. Επιπλέον, θα συγκρίνουμε την έκφραση και τη λειτουργία αυτών των μορίων σε συνθήκες που ευνοούν την συσσωμάτωση και την διακυτταρική μετάδοση των παθολογικών μορφών της α-συνουκλεΐνης. Ο απώτερος στόχος του προγράμματος είναι να μεταφράσουμε τα ευρήματα των μελετών μας σε κυτταρικό επίπεδο για να κατανοήσουμε πως ξεκινά και πως αναπτύσσεται η παθολογία που παρατηρούμε σε ζωικά μοντέλα μυός της Νόσου του Πάρκινσον αλλά και στον εγκέφαλο των ίδιων των ασθενών με τη νόσο.

Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου

Οι επιδιωκόμενοι στόχοι της παρούσας πρότασης εστιάζονται στην απάντηση βασικών ερωτημάτων σχετικά με την ενδοκυττάρια μεταφορά και έκκριση της φυσιολογικής και παθολογικής α-συνουκλεΐνης τα οποία χαρακτηρίζουν κατά ένα μεγάλο βαθμό την βιολογική της δράση. Από την πλευρά της παθολογίας, μέρος αυτής της δράσης σχετίζεται με τη δημιουργία και την διανευρωνική διασπορά των συσσωματωμένων μορφών της πρωτεΐνης, φαινόμενα τα οποία πιθανόν να οδηγούν τελικά στη συναπτική αποδιοργάνωση και τον εκφυλισμό των νευρώνων. Πιο συγκεκριμένα, μέσω ανάπτυξης και εφαρμογής καινοτόμων κυτταρικών εργαλείων, θα έχουμε ως στόχους: (α) Τη διερεύνηση του αν και σε ποιο βαθμό η έκκριση της α-συνουκλεΐνης διαμεσολαβείται από εκκριτικά κυστίδια (β) Τη διερεύνηση του μηχανισμού μεταφοράς της α-συνουκλεΐνης κατά μήκος του νευρωνικού άξονα (γ) Τη μελέτη των χαρακτηριστικών της ρυθμιζόμενης έκκρισης της α-συνουκλεΐνης και των θέσεων όπου γίνεται η έκκριση αυτή, και (δ) Την εξέταση του ρόλου των εξωσωμάτων στις διαδικασίες εισαγωγής και ενσωμάτωσης της συσσωματωμένης α-συνουκλεΐνης στο κύτταρο αλλά και της διακυτταρικής μεταφοράς της.

Η γνώση των αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών της νόσου σε συνδυασμό με τη χρήση αξιόπιστων βιοδεικτών, θα επιτρέψει μελλοντικά την εφαρμογή θεραπευτικών σχημάτων στα πρώιμα στάδια της νόσου ώστε να αποτραπεί ή να επιβραδυνθεί η περαιτέρω νευρωνική εκφύλιση που χαρακτηρίζει τη ΝΠ. Επιπρόσθετα, η γνώση και η τεχνογνωσία που θα παραχθεί κατά τη διάρκεια υλοποίησης των πειραμάτων που περιγράφονται εδώ, έχοντας ως αντικείμενο τη ΝΠ, θα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση και άλλων συνουκλεΐνοπαθειών για τις οποίες τόσο οι βιολογικοί μηχανισμοί όσο και η διαφορική διάγνωση παραμένουν ανοικτή πρόκληση στην επιστημονική κοινότητα.

Η σημασία της χρηματοδότησης

Εκλέχτηκα πρόσφατα ως Επίκουρη Καθηγήτρια στο Εργαστήριο Βιοχημείας του Τμήματος Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Η χρηματοδότηση από το ΕΛΙΔΕΚ θα ενισχύσει σημαντικά την δημιουργία του εργαστηρίου μου στον νέο χώρο επεκτείνοντας παράλληλα την ερευνητική μου ομάδα μέσω της χρηματοδότησης θέσεων για νέους ερευνητές. Επίσης, το πρόγραμμα ΕΛΙΔΕΚ θα στηρίξει μια νέα ερευνητική κατεύθυνση της ομάδας μας στο πλαίσιο του πεδίου των Νευροεπιστημών. Κυριότερα όμως, η χρηματοδότηση αυτή θα αποτελέσει έναυσμα και βάση για την κατασκευή καινούργιων μοριακών εργαλείων και την παραγωγή νέας γνώσης σχετικά με την αντιμετώπιση της νόσου του Πάρκινσον, μιας μέχρι τώρα ανίατης νευροεκφυλιστικής ασθένειας.



ΕΛΙΔΕΚ.
Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας & Καινοτομίας

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Λ. Συγγρού 185 & Σάρδεων 2
ΤΚ. 17121, Νέα Σμύρνη, Ελλάδα
210 64 12 410, 420
communication@elidek.gr
www.elidek.gr