



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

Αποσαφήνιση της μοριακής βάσης του φυλετικού διμορφισμού στην αυτονοασία χρησιμοποιώντας τον Συστηματικό Ερυθρηματώδη Λύκο ως πρότυπο νόσου: ο ρόλος της πρωτεΐνης SMC1A του συμπλόκου cohesin

Γεώργιος Μπερτσιάς, Επίκ. Καθ. Ρευματολογίας-Κλινικής Ανοσολογίας

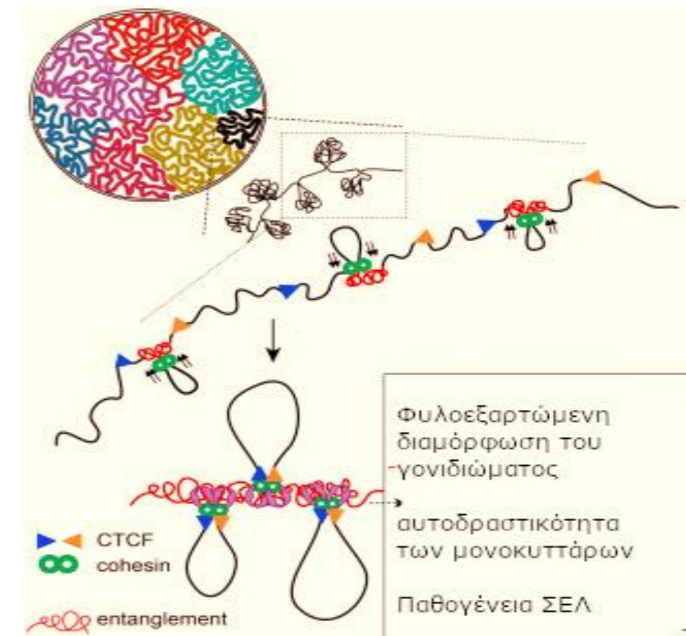
Ο ρόλος του φύλου στην παθογένεια της αυτοανοσίας

Επιστήμες Ζωής (Ιατρικές Επιστήμες)

Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ελλάδα

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας-Βιοτεχνολογίας (IMBB), ΙΤΕ



Γ Μπερτσιάς (ΕΥ)

Δ. Κοσμαρά
(Υποψήφια
Διδάκτορας)

Χ. Σταθοπούλου
(Μεταδιδακτορική
Ερευνήτρια)

Ποσό Χρηματοδότησης: 180,000€
Διάρκεια Χρηματοδότησης: 36 μήνες

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΤΑΣΗΣ

Τα αυτοάνοσα νοσήματα προσβάλλουν κατ' εξοχήν γυναίκες, με την αναλογία γυναικών:ανδρών να προσεγγίζει 12:1 στην περίπτωση του Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου (ΣΕΛ). Οι άνδρες, παρόλο που προσβάλλονται λιγότερο συχνά, αναπτύσσουν σοβαρότερη νόσο. Η αιτιολογία του προαναφερθέντος φυλετικού διμορφισμού (*sexual dimorphism*) δεν έχει αποσαφηνιστεί.

Το έργο στοχεύει στη μελέτη της ανώτερης αρχιτεκτονικής του γονιδιώματος προκειμένου να αποσαφηνιστεί η μοριακή βάση του φυλετικού διμορφισμού στην αυτοανοσία χρησιμοποιώντας το ΣΕΛ ως πρότυπο νόσου.

Με βάση προκαταρκτικά αποτελέσματα που αναδεικνύουν σημαντικά **διαφοροποιημένη έκφραση του γονιδίου SMC1A μεταξύ ανδρών και γυναικών στο περιφερικό αίμα των ασθενών με ΣΕΛ σε σχέση με υγιείς εθελοντές** και τη γνώση για το ρόλο του SMC1A/συμπλόκου cohesin ως ρυθμιστή της αρχιτεκτονικής και έκφρασης του γονιδιώματος, διαμορφώσαμε την υπόθεση ότι η φυλετική διαφοροποίηση του SMC1A **συνεισφέρει στην ανάπτυξη ή/και σοβαρότητα του ΣΕΛ μέσω τροποποίησης γενωμικών αλληλεπιδράσεων και έκφρασης γονιδίων** σε κύτταρα του ανοσιακού συστήματος.

Τα ειδικότερα ερωτήματα και οι **στόχοι της ερευνητικής πρότασης** περιλαμβάνουν:

- 1) Ποιος υποπληθυσμός των κυττάρων του ανοσιακού παρουσιάζει τη μεγαλύτερη φυλετική διαφοροποίηση ως προς την έκφραση του SMC1A σε ασθενείς με ΣΕΛ σε σχέση με υγιείς;
- 2) Πώς επηρεάζει η διαφοροποιημένη (ανάλογα με το φύλο) έκφραση του SMC1A την πρόσδεσή του σε χρωματινικές περιοχές σε ασθενείς με ΣΕΛ σε σχέση με υγιείς;
- 3) Πώς επηρεάζει το φύλο (μέσω διαφορετικής έκφρασης του SMC1A) την αρχιτεκτονική του γονιδιώματος στο ΣΕΛ σε σχέση με την υγιή κατάσταση;
- 4) Σχετίζονται οι φυλετικές διαφορές στη SMC1A χρωματινική τοπολογία και αρχιτεκτονική με πρότυπα γονιδιακής έκφρασης (gene signatures) που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη ή σοβαρότητα του ΣΕΛ;
- 5) Σχετίζονται τα γονίδια που στοχεύει/ρυθμίζει η SMC1A με βιολογικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην παθογένεια του ΣΕΛ/αυτοανοσίας; Μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες διάγνωσης ή παρακολούθησης της νόσου;

ΠΡΩΤΟΤΥΠΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΤΑΣΗΣ

Η παρούσα έρευνα αποσκοπεί στη σύνδεση μεταξύ φυλο-εξαρτώμενης έκφρασης ενός παράγοντα οργάνωσης της δομής της χρωματίνης, με την διαφορική έκφραση γονιδίων που συνεισφέρουν στον αυξημένο κίνδυνο ή/και τη σοβαρότητα της αυτοανοσίας, χρησιμοποιώντας το Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, ένα πρωτότυπο συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα.

Τα αποτελέσματα μπορούν επίσης να αξιοποιηθούν για τη ανεύρεση νέων θεραπευτικών στόχων και βιοδεικτών για την ευπάθεια σε αυτοάνοσα νοσήματα

Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου

Μειωμένη έκφραση της πρωτεΐνης SMC1A του συμπλόκου cohesin στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες με αυτοανοσία (ΣΕΛ) προβλέπουμε ότι επιδρά στη διαμόρφωση του γονιδιώματος (τοπολογικά σχετιζόμενες περιοχές, αλληλεπιδράσεις υποκινητών-ενισχυτών) με συνέπεια να επηρεάζεται η έκφραση σειράς από γονίδια που ρυθμίζουν τη δραστικότητα και φλεγμονώδη απόκριση κυττάρων του ανοσιακού συστήματος, συμβάλλοντας έτσι στην παθογένεια της αυτοανοσίας.

Οι προεκτάσεις των παραπάνω αποτελεσμάτων αφορούν στην κατανόηση του μοριακού μηχανισμού για το φυλετικό διμορφισμό σε ασθενείς με αυτοανοσία, ενώ μπορούν επίσης να συνεισφέρουν στην ανεύρεση στόχων θεραπείας και βιοδεικτών για τον εξατομικευμένο κίνδυνο ανάπτυξης αυτοάνοσων νοσημάτων.

Η Σημασία της Χρηματοδότησης

Η χρηματοδότηση από το ΕΛΙΔΕΚ επιτρέπει τη διεξαγωγή της παρούσας ερευνητικής πρότασης δεδομένων των απαιτήσεων που έχει σε επίπεδο προσωπικού (υποψήφια διδάκτορας, μεταδιδακτορικός ερευνητής με γνώσεις μοριακής βιολογίας) αλλά και των τεχνολογιών «αιχμής» που θα χρησιμοποιηθούν (γενωμικές τεχνικές).



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