



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:

«Νέες πρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις του HIF-1α και ο ρόλος τους στην προσαρμογή των καρκινικών κυττάρων στην έλλειψη οξυγόνου»

Επιστημονικός Υπεύθυνος: Ηλίας Μυλωνής

Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος:
HIFPIN

Επιστημονική Περιοχή:

ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ ΖΩΗΣ

(ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ ΥΓΕΙΑΣ)

Φορέας Προέλευσης και Χώρα:

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Ελλάδα

Φορέας Υποδοχής:

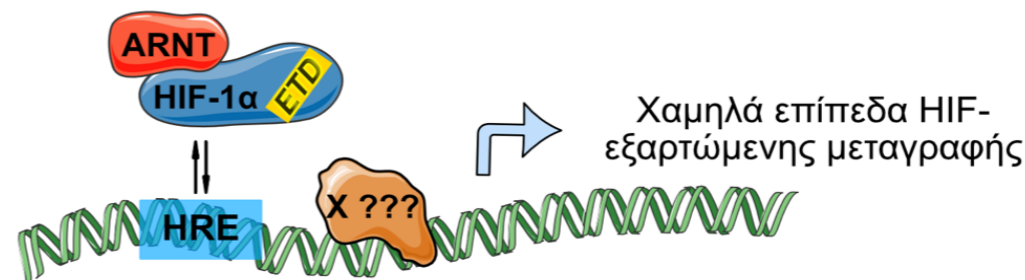
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Συνεργαζόμενος Φορέας:-

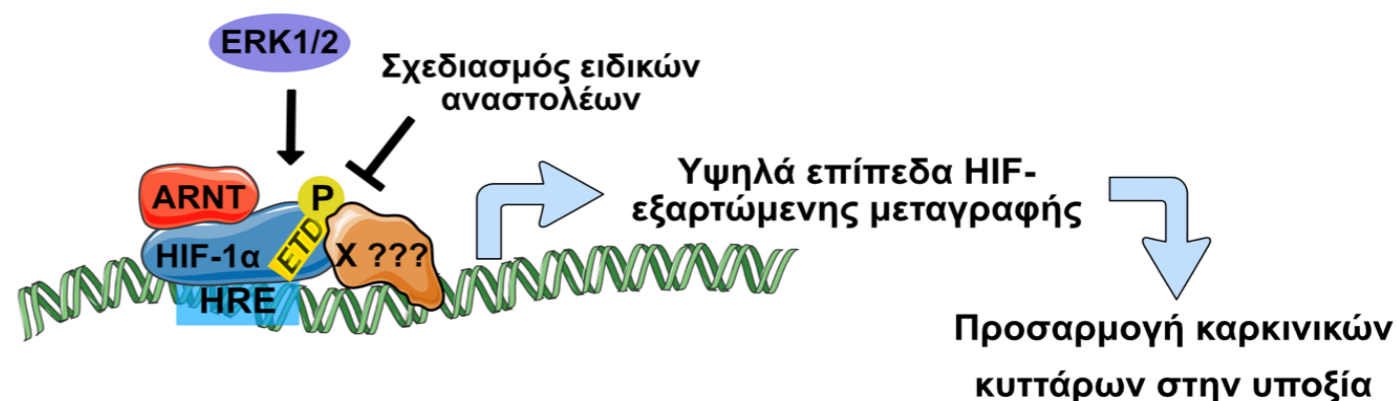
Ιστοσελίδα προβολής του Έργου

(αν υφίσταται): -

A



B



Επ. Υπευθ.
Ηλίας Μυλωνής



Συν. Μέλος ΔΕΠ
Γεώργιος Σίμος



Υπ. Διδάκτωρ
Χριστίνα Αρσένη

Μετα-
διδακτορικός
ερευνητής

υπό
προκήρυξη

Ποσό Χρηματοδότησης: 177600 €

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 36 μήνες

Σύνοψη Ερευνητικού Έργου

Η υποξία, κατάσταση στην οποία η συγκέντρωση του οξυγόνου στους ιστούς είναι ελαττωμένη, παρατηρείται σε ποικίλα ανθρώπινα νοσήματα όπως ο καρκίνος, οι αγγειακές παθήσεις και οι παθήσεις του αναπνευστικού. Ένα κοινό γνώρισμα στερεών όγκων είναι η ανάπτυξη υποξικών περιοχών λόγω αυξημένου κυτταρικού πολλαπλασιασμού και μειωμένης ροής αίματος.

Η υποξία ενεργοποιεί σηματοδοτικά μονοπάτια που καταλήγουν στην επαγωγή ή αναστολή της μεταγραφής πολλών γονιδίων που εμπλέκονται σε διεργασίες όπως η αγγειογένεση, ο μεταβολισμός, η κυτταρική επιβίωση και η απόπτωση. Ο επαγόμενος από την υποξία παράγοντας-1 (HIF-1) είναι ο κυριότερος μεταγραφικός ενεργοποιητής για την κυτταρική απόκριση στην υποξία. Μέσω της ενεργοποίησης του HIF-1, επάγεται η αγγειογένεση και ο μεταβολικός επαναπρογραμματισμός των καρκινικών κυττάρων διευκολύνοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση, τη μετάσταση και την ανθεκτικότητα τους στην ακτινοθεραπεία και την χημειοθεραπεία. Πρόσφατα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι ο HIF-1 ανάλογα με αν βρίσκεται στην φωσφορυλιωμένη του ή όχι μορφή αλληλεπιδρά με διαφορετικές πρωτεΐνες επηρεάζοντας έτσι με γενωμικό ή μη τρόπο την απόκριση των κυττάρων στην έλλειψη οξυγόνου. Ο HIF-1α ρυθμίζει όχι μόνο μεταγραφικά, αλλά και, με μη γενωμικό τρόπο την άμεση απόκριση των κυττάρων στην υποξία.

Έτσι η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στο:

- να διερευνήσει τις γενωμικές ή μη λειτουργίες του HIF-1α μελετώντας νέες αλληλεπιδράσεις,
- να διερευνήσει την εξάρτηση των νέων αλληλεπιδράσεων από την φωσφορυλίωση αλλά και τη συμβολή τους στην άμεση ή την μακροχρόνια απόκριση στην υποξία,
- να αναπτύξει κατάλληλα εργαλεία, που θα στοχεύουν ειδικά τον HIF-1α, για την αντιμετώπιση ασθενειών όπως ο καρκίνος.

Πρωτοτυπία του Ερευνητικού Έργου

Η σημαντική εμπλοκή του HIF-1 στην παθογένεση τον έχει καταστήσει τα τελευταία χρόνια σημαντικό στόχο έρευνας για την αντιμετώπιση του καρκίνου αλλά και άλλων νοσημάτων. Παρά το πλήθος των αναφορών που επισημαίνουν την οξυγόνο-εξαρτώμενη ρύθμιση του HIF-1α (βλ. πρόσφατη απονομή βραβείου Νόμπελ Φυσιολογίας και Ιατρικής) και τη σημασία της, υπάρχει κενό γνώσης στην ανεξάρτητη του οξυγόνου ρύθμιση του. Η πρωτοτυπία του προτεινόμενου έργου έγκειται στο γεγονός ότι τα μέλη της ομάδας βασιζόμενα στην ήδη παραχθείσα, και από αυτά, γνώση επιδιώκουν την διαλεύκανση λιγότερο μελετημένων ζητημάτων όπως ο γενωμικός αλλά και μη-γενωμικός ρόλος HIF-1α που σχετίζονται με την ικανότητα του να δημιουργεί σύμπλοκα με άλλες πρωτεΐνες ανάλογα με την φωσφορυλίωση του από τις ERK1/2. Η διευκρίνηση ερωτημάτων σε σχέση τόσο με την άμεση απόκριση των κυττάρων στην έλλειψη οξυγόνου μέσω μη-γενωμικών λειτουργιών του HIF-1α, όσο και με τον μεταγραφικό του ρόλο και, άρα, την μακροπρόθεσμη προσαρμογή των κυττάρων στην υποξία είναι κρίσιμη για την πλήρη κατανόηση προσαρμοστικών μηχανισμών των καρκινικών κυττάρων.

Έτσι, η παρούσα έρευνα θα διαλευκάνει νέους μηχανισμούς προσαρμογής στην υποξία:

- *Ανακάλυψη νέες αλληλεπιδράσεων του HIF-1α που εξαρτώνται από την φωσφορυλίωση του από τις ERK1/2.*
- *Ανακάλυψη νέων μη-γενωμικών λειτουργιών του HIF-1α.*
- *Διαλεύκανση μηχανισμών που αφορούν την εξειδίκευση με την οποία επιλέγει ο HIF-1 τα γονίδια που θα επάγει.*
- *Εργαλεία και δεδομένα που θα βοηθήσουν στη διερεύνησης της σχέσης υποξίας και καρκινογένεσης και την ανάπτυξη ειδικών αναστολέων.*

Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου

Ο μεταγραφικός παράγοντας *HIF-1* εμπλέκεται σημαντικά στην παθογένεση σοβαρών ανθρώπινων νοσημάτων και αποτελεί σημαντικό στόχο έρευνας για την αντιμετώπιση του καρκίνου. Πρόσφατα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι ο *HIF-1* ανάλογα με αν βρίσκεται στην φωσφορυλιωμένη του ή όχι μορφή αλληλεπιδρά με διαφορετικές πρωτεΐνες επηρεάζοντας, έτσι, με γενωμικό ή μη τρόπο την απόκριση των κυττάρων στην έλλειψη οξυγόνου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης εκτός από την κατανόηση άγνωστων μέχρις στιγμής μηχανισμών ρύθμισης και δράσης του *HIF-1α*, όπως ένας νέος πιθανός μηχανισμός ανατροφοδότησης μέσω πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων, είναι δυνατόν να ανοίξουν τον δρόμο για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων με στοχευμένη δράση.

Έτσι αναμένεται η έρευνα να αποδώσει:

- πολύτιμα εργαλεία όπως τροποποιημένες καρκινικές σειρές μέσω σύγχρονων μεθόδων όπως η *CRISPR/Cas9*,
- τη διαλεύκανση του τρόπου με τον οποίο επιλέγει ο *HIF-1* τα γονίδια που θα επάγει συνδυάζοντας ανάλυση βιβλιοθηκών πρωτεόματος και μεταγραφώματος που θα δημιουργηθούν από την παρούσα μελέτη,
- νέος μηχανισμός ανατροφοδότησης που ρυθμίζονται από την αλληλεπίδραση του με άλλες πρωτεΐνες,
- την ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών με στοχευμένη δράση απέναντι στον *HIF-1α* και σε νοσήματα που η υποξία παίζει σημαντικό ρόλο.

Η σημασία της χρηματοδότησης

- Στο παρόν έργο θα εργασθούν δύο (2) νέοι ερευνητές (Μία υποψήφια διδάκτωρ και ένας/μία μεταδιδακτορικός ερευνητής). Με τον τρόπο αυτό, δύο νέοι ερευνητές θα έχουν την ευκαιρία να εργαστούν στην Ελλάδα κάνοντας υψηλού επιπέδου έρευνα.
- Ο επιστημονικός Υπεύθυνος θα έχει την ευκαιρία να προωθήσει σημαντικά τα ερευνητικά του ενδιαφέροντα καθώς θα προσθέσει στην ερευνητική ομάδα δύο νέους ερευνητές και έχοντας επαρκή χρηματοδότηση για αναλώσιμα και μικροεξοπλισμό.
- Επιπλέον η χρηματοδότηση, εκτός των αναλωσίμων, βοηθά στην προμήθεια καινούργιου εξοπλισμού και μικροεξοπλισμού κάτι βοηθά σημαντικά στην καλύτερη οργάνωση και αξιοποίηση των δυνατοτήτων του εργαστήριου.
- Το παρόν ερευνητικό πρόγραμμα μπορεί να αποτελέσει το έναυσμα για ευρύτερες συνεργασίες της ομάδας με επιστήμονες Ελληνικών ή ξένων ερευνητικών ιδρυμάτων.



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