



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:

Οι ριβοδιακόπτες ως ρυθμιστές μοριακών μηχανισμών μικροβιακών λοιμώξεων και αντοχής σε αντιβιοτικά - RIBOREGULON

Επιστημονικός Υπεύθυνος:

Καθηγητής Κωνσταντίνος Σταθόπουλος

Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος:

Οι RNA μοριακοί διακόπτες και η κατανόησή τους θα βοηθήσουν να πολεμήσουμε τα μικρόβια με νέα αντιβιοτικά

Επιστημονική Περιοχή:

Life Sciences (Medical & Health Sciences)
Genetics, Genomics, Bioinformatics and System Biology

Φορέας Προέλευσης και Χώρα:

Πανεπιστήμιο Πατρών, Ελλάδα

Φορέας Υποδοχής:

Πανεπιστήμιο Πατρών, Ελλάδα

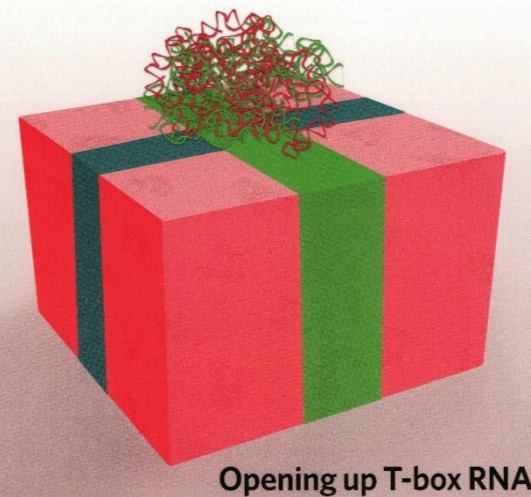
Συνεργαζόμενος Φορέας:

National Institutes of Health (NIH-NIDDK), USA
ΕΚΠΑ Τμήμα Ιατρικής, Ελλάδα
ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος», Ελλάδα

Ιστοσελίδα προβολής του Έργου:

<http://rna.med.upatras.gr>

nature structural & molecular biology



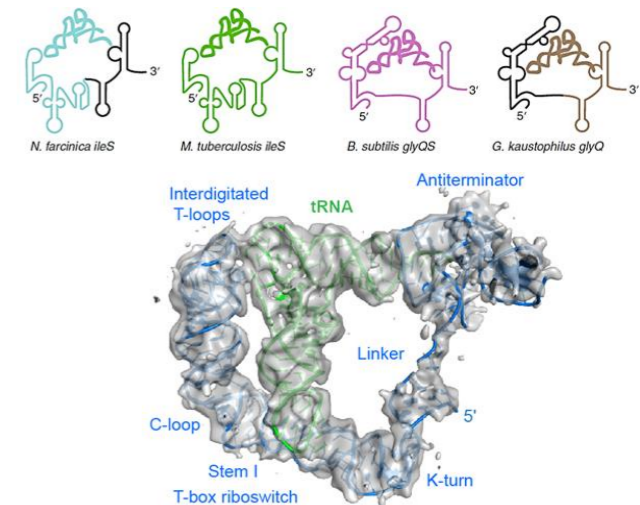
news & views

RIBOSWITCHES

T-box RNA gets boxed

Bacterial T-boxes are regulatory mRNA regions that control the transcription or translation of factors involved in amino acid supply. T-boxes act by directly binding to non-aminoacylated tRNA in response to amino acid starvation. Three studies now capture three-dimensional structures of tRNA-T-box complexes and reveal a set of RNA features that are required for the recognition of specific tRNAs and modulation of gene expression.

Jacob W. Weaver and Alexander Serganov



Ποσό Χρηματοδότησης: 179.982 €

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 36 Μήνες

Σύνοψη Ερευνητικού Έργου

Η μικροβιακή αντοχή αποτελεί συνεχή απειλή για όλα τα συστήματα υγείας παγκοσμίως και ένα σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας το οποίο απαιτεί εντατική έρευνα και ανάδειξη νέων μοριακών στόχων και φαρμάκων. Οι ριβοδιακόπτες είναι ρυθμιστικά μη-κωδικά μόρια RNA που ελέγχουν τη μεταγραφή ή τη μετάφραση δυναμικών γονιδιακών δικτύων, τόσο σε παθογόνα όσο και στο ανθρώπινο μικροβίωμα. Ταυτόχρονα, αποτελούν ρυθμιστές γονιδίων που επηρεάζουν την αντοχή των μικροβίων έναντι αντιβιοτικών και γι' αυτό είναι ιδανικοί στόχοι για νέα και ειδικά αντιβιοτικά. Πρόσφατα περιεγράφηκε ότι ευρέως χορηγούμενα αντιβιοτικά επηρεάζουν την ρυθμιστική ικανότητα των ριβοδιακοπών, αποκαλύπτοντας ένα σημαντικό επίπεδο ρύθμισης, πέρα από τα ήδη γνωστά. Είναι χαρακτηριστικό ότι όλα τα σημαντικά Gram-θετικά παθογόνα βακτήρια διαθέτουν μια ιδιαίτερη κατηγορία ριβοδιακοπών που είναι tRNA-εξαρτώμενοι και ονομάζονται T-boxes. Οι μοριακοί αυτοί διακόπτες δρουν ως αισθητήρες για την διαθεσιμότητα αμινοξέων και επηρεάζουν τον ρυθμό της μεταγραφής και της μετάφρασης σημαντικών γονιδίων. Πρόσφατα, δείξαμε οι T-boxes παθογόνων αποτελούν στόχους αντιβιοτικών επηρεάζοντας τα μεταγραφικά επίπεδα¹, ενώ μελέτες μας έδειξαν ότι είναι μοναδικοί ως προς τη δομή τους, γεγονός που τους καθιστά ιδανικούς για το σχεδιασμό καινοτόμων και ειδο-ειδικών αντιβιοτικών². Στην τρέχουσα μελέτη θα συνδυαστούν μεθοδολογίες αιχμής όπως η επεξεργασία γονιδιώματος και μεταγραφωμικές αναλύσεις, με δομικές αναλύσεις και με *in vitro* και *in vivo* τεχνικές ανίχνευσης που έχουμε αναπτύξει, προκειμένου να διερευνήσουμε το ρόλο νέων σημαντικών T-box ριβοδιακοπών σε παθογόνα και σε δείγματα μικροβιώματος του ανθρώπινου δέρματος, με στόχο να ταυτοποιήσουμε νέους ριβοδιακόπτες που επηρεάζονται από αντιβιοτικά. Στόχος είναι οι νέες γνώσεις για την ποικιλομορφία και τον ρόλο των βακτηριακών μη-κωδικών RNAs, η περιγραφή της πρώτης συνεκτικής εικόνας δυναμικών δικτύων αναπρογραμματισμού της γονιδιακής έκφρασης που διαμεσολαβούνται από ριβοδιακόπτες και η μελέτη της αποτελεσματικής στόχευσής τους από νέους παράγοντες.

¹Stamatoroulou V. et al (2017) *Nucleic Acids Res* 45: 10242-10258

²Li S. et al (2019) *Nature Struct Mol Biol* 26: 1094-1105

Πρωτοτυπία του Ερευνητικού Έργου

Η παρούσα πρόταση στοχεύει στη λειτουργική και δομική συγκριτική μελέτη της ρύθμισης γονιδιακής έκφρασης που διαμεσολαβείται από RNA σε παθογόνα βακτήρια. Προτείνει την ανάλυση μιας σημαντικής νέας κατηγορίας βακτηριακών μη-κωδικών ρυθμιστικών μορίων RNA που ονομάζονται T-box ριβοδιακόπτες ως εργαλεία και στόχοι για την κατανόηση των βακτηριακών λοιμώξεων και την καταπολέμηση της αντοχής στα αντιβιοτικά. Η κατάχρηση αντιβιοτικών μαζί με τη δραστική μείωση της έρευνας και ανάπτυξης νέων και πιο συγκεκριμένων αντιβακτηριακών ενώσεων έχουν οδηγήσει σε ανησυχητική αύξηση των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά λοιμώξεων, που αποτελούν συνεχή απειλή για την ανθρώπινη ζωή και μεγάλο βάρος για όλα τα συστήματα υγείας παγκοσμίως, λόγω της κατάχρησης των αντιβιοτικών. Σε βάθος χρόνου, οι φαρμακευτικές εταιρείες, οι κυβερνητικοί οργανισμοί υγείας, οι ερευνητές και οι γιατροί έχουν παραβλέψει σε μεγάλο βαθμό το πρόβλημα και, ως εκ τούτου, πολλά σύγχρονα αντιβιοτικά έχουν καταστεί ανίσχυρα. Σήμερα, η αντιμικροβιακή αντοχή (AMR) θεωρείται μείζων υφιστάμενος κίνδυνος όχι μόνο για τα νοσοκομεία αλλά και για την κοινότητα και ευθύνεται για χιλιάδες θανάτους κάθε χρόνο στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική. Η Ελλάδα συγκαταλέγεται μεταξύ των χωρών που αντιμετωπίζουν σοβαρότατο πρόβλημα και σύμφωνα με το ECDC και το CDC οι εκτιμώμενοι θάνατοι στην Ευρώπη έως το 2050 αναμένεται να ξεπεράσουν εκείνους στις ΗΠΑ, κυρίως λόγω της ανεξέλεγκτης χρήσης αντιβιοτικών στη βιομηχανία τροφίμων και στις μονάδες υγειονομικής περίθαλψης. Το πρόβλημα απαιτεί ανάδειξη νέων μοριακών στόχων και νέες, αποτελεσματικές αντιβακτηριακές ενώσεις. Η πρόσφατη ανακάλυψη βακτηριακών ρυθμιστικών μη κωδικών μορίων RNA (ncRNAs) σε παθογόνα βρίσκεται στο επίκεντρο μιας εντατικής έρευνας για τον χαρακτηρισμό νέων ρυθμιστών της γονιδιακής έκφρασης και τον ορθολογικό σχεδιασμό νέων αντιβακτηριακών ενώσεων που διαφεύγουν των γνωστών μηχανισμών αντοχής και παρουσιάζουν εξειδίκευση. Οι πιο νέοι και πολλά υποσχόμενοι μοριακοί στόχοι στα παθογόνα είναι οι ριβοδιακόπτες, μια νέα κατηγορία ρυθμιστικών μη κωδικών μορίων RNA που θα μελετηθούν για πρώτη φορά σε έκταση.

Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου

Οι T-box ριβοδιακόπτες είναι νέα και εξαιρετικά σημαντικά ρυθμιστικά μόρια RNA και ταυτόχρονα ιδανικοί νέοι μοριακοί στόχοι για αντιβιοτικά. Το πιο σημαντικό τους χαρακτηριστικό είναι ότι ξεφεύγουν από γνωστούς μηχανισμούς αντοχής στα αντιβιοτικά, όπως η τυχαία μεταλλαξιγένεση, επειδή οι μεταλλαγές στην αλληλουχία τους οδηγούν σε απενεργοποίηση της ικανότητάς τους να ελέγχουν την έκφραση γονιδίων και έτσι, θα ήταν θανατηφόρες για τα παθογόνα. Η υλοποίηση της προτεινόμενης έρευνας περιλαμβάνει καινοτόμες και σύγχρονες μεθοδολογίες που θα παρέχουν νέες γνώσεις, σε μεταγραφικό, βιοχημικό και δομικό επίπεδο σχετικά με το ρόλο των T-box ριβοδιακόπτων ως εργαλείων και στόχων για νέους φαρμακευτικούς παράγοντες με εξειδικευμένη αντιβακτηριακή δράση. Ανάμεσα στους στόχους περιλαμβάνονται:

- 1. Η δημιουργία νέας γνώσης σχετικά με τα χαρακτηριστικά των T-box ριβοδιακοπτών σε παθογόνα που δημιουργούν σοβαρά προβλήματα στην ανθρώπινη υγεία.*
- 2. Η μελέτη της ρύθμισης της μεταγραφής και της μετάφρασης που διαμεσολαβείται από T-box ριβοδιακόπτες παρουσία γνωστών αντιβιοτικών, καθώς και νέων συνθετικών παραγώγων τους.*
- 3. Η μελέτη της δομής RNA στοιχείων T-box και η πιθανή εξειδίκευσή τους ανά είδος.*
- 4. Η πραγματοποίηση μεταγραφομικών αναλύσεων στελεχών ανθεκτικών στα αντιβιοτικά και δειγμάτων μικροβίων της ανθρώπινης επιδερμίδας.*

Τα αναμενόμενα αποτελέσματα θα γίνει προσπάθεια να ενισχυθούν περαιτέρω προς βιομηχανική εκμετάλλευση σε εθνικό επίπεδο. Τα αποτελέσματα αναμένεται να ευαισθητοποιήσουν εμπειρογνώμονες που εμπλέκονται στη λήψη αποφάσεων σχετικά με την κατάχρηση αντιβιοτικών και να προσφέρουν νέα μέσα για την καταπολέμηση της μικροβιακής αντοχής χρησιμοποιώντας καινοτόμες προσεγγίσεις που έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιηθεί σε συνεργασία με τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (NIH) των ΗΠΑ.

Η σημασία της χρηματοδότησης

Η τρέχουσα πρόταση εξετάζει σημαντικά ερωτήματα σε ένα θέμα αιχμής, τόσο για τα εθνικά συστήματα υγείας, όσο και για τη φαρμακευτική βιομηχανία. Σε αντίθεση με την αυξημένη απειλή από την κατάχρηση αντιβιοτικών και την μικροβιακή αντοχή, η μειωμένη παραγωγή νέων αντιβιοτικών, έχει επιδεινώσει την υγειονομική εικόνα όλων των προηγμένων χωρών. Σήμερα, είναι πιο δύσκολο από ποτέ να εξαλειφθούν λοιμώξεις που προκαλούνται από ανθεκτικά υπερβακτήρια τα οποία κατακλύζουν τα νοσοκομεία. Η συντονισμένη ενίσχυση της προσπάθειας από ερευνητές, βιομηχανία, υπηρεσίες υγείας, και χρηματοδοτικούς οργανισμούς όπως το ΕΛΙΔΕΚ αναμένεται να έχει θετικότατο αντίκτυπο στην κοινωνία και να ωφελήσει μακροπρόθεσμα. Η χρηματοδότηση της θα συμβάλει σε γνώσεις και θα προσφέρει νέα εργαλεία και μοριακούς στόχους για την καταπολέμηση των παθογόνων. Επιπρόσθετα, θα ενισχύσει την ήδη παραγωγική συνεργασία με το μεγαλύτερο ερευνητικό κέντρο των ΗΠΑ (NIH). Τέλος, η υλοποίηση του έργου θα δημιουργήσει θέσεις για νέους επιστήμονες, συμβάλλοντας σημαντικά στην προσπάθεια για ανάσχεση του “brain-drain”.



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