



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: Πρωτεάση Lon στη γήρανση και τον καρκίνο

Επιστημονικός/ή Υπεύθυνος/η: Πόπη Συντυχάκη

Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος: Longer

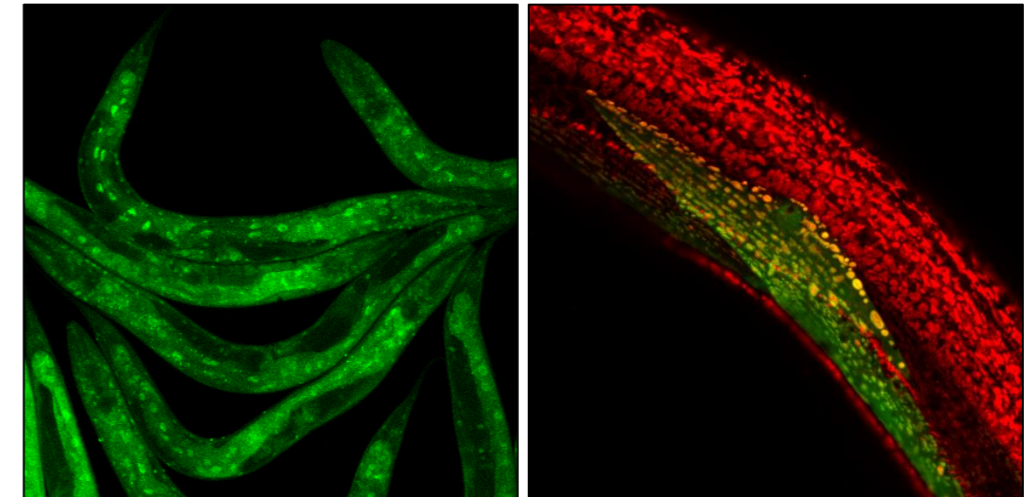
Επιστημονική Περιοχή: Επιστήμες Ζωής

Φορέας Προέλευσης και Χώρα: Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών (ΙΙΒΕΑΑ), Ελλάδα

Φορέας Υποδοχής: ΙΙΒΕΑΑ

Συνεργαζόμενος Φορέας: Ινστιτούτο Βιοεπιστημών και Εφαρμογών, ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος

Ιστοσελίδα προβολής του Έργου (αν υφίσταται): -



Ποσό Χρηματοδότησης: 180.000 ευρώ

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 24 μήνες

Σύνοψη Ερευνητικού Έργου

Η λειτουργική ακεραιότητα του πρωτεώματος (πρωτεϊνική ομοιόσταση) είναι απαραίτητη για τη βιωσιμότητα του κυττάρου και την υγεία του οργανισμού. Ωστόσο, η πρωτεϊνική ομοιόσταση δοκιμάζεται κατά τη διάρκεια της γήρανσης ή υπό συνθήκες οξειδωτικού στρες, κατά τις οποίες τόσο η συσσώρευση ενεργών ριζών οξυγόνου (ROS) όσο και βλάβες στα συστήματα ελέγχου ποιότητας των πρωτεϊνών επιφέρουν ζημιές στα κύτταρα. Καθώς η επιτήρηση της ποιότητας των πρωτεϊνών είναι υψίστης σημασίας, σε αυτήν συμμετέχει αριθμός δικτύων πρωτεϊνών με δράση μοριακής συνοδού καθώς και πρωτεασών, στο κυτταρόπλασμα και σε κυτταρικά οργανίδια. Οι πρωτεάσες LON είναι γνωστό ότι συμμετέχουν πολλαπλώς στη διατήρηση της πρωτεϊνικής ομοιόστασης στη μήτρα των μιτοχονδρίων και των υπεροξυσωμάτων, δύο οργανιδίων με κομβικό ρόλο στον κυτταρικό μεταβολισμό, την ενεργειακή κατάσταση και την παραγωγή ROS. Η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων ή των υπεροξυσωμάτων εμπλέκεται στην αιτιολογία της γήρανσης και ηλικιοεξαρτώμενων παθήσεων, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου. Εντούτοις, λίγα είναι γνωστά για τους μηχανισμούς δράσης των πρωτεασών LON στην κυτταρική σηματοδότηση κατά το οξειδωτικό στρες και τη γήρανση. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιούμε δύο πειραματικά συστήματα, το νηματώδη σκώληκα *Caenorhabditis elegans* και ανθρώπινες καρκινικές κυτταρικές σειρές, για να απαντήσουμε σε ουσιώδη ερωτήματα που σχετίζονται με το ρόλο των πρωτεασών LON στην οργανισμική γήρανση και την ογκογένεση: Πώς η έλλειψη των πρωτεασών αυτών επηρεάζει την ανάπτυξη, τη διάρκεια ζωής και την απόκριση σε στρες σε έναν πολυκύτταρο οργανισμό; Ποιοι είναι οι υπεύθυνοι μοριακοί μηχανισμοί; Πώς επηρεάζει η έλλειψη της LON άλλα συστήματα ελέγχου ποιότητας των πρωτεϊνών; Υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ της LON και βασικών παραγόντων των μηχανισμών προστασίας κατά του μιτοχονδριακού στρες στο νηματώδη αλλά και στα ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα; Συνολικά, οι απαντήσεις σε αυτές τις ερωτήσεις θα εμπλουτίσουν τις γνώσεις μας σχετικά με το ρόλο των πρωτεασών LON σε φυσιολογικές καταστάσεις και στην παθογένεια, εμβαθύνοντας ταυτόχρονα στον αναδυόμενο τομέα της μιτοχονδριακής απόκρισης σε στρες.

Πρωτοτυπία του Ερευνητικού Έργου

Η απώλεια πρωτεϊνικής ομοιόστασης είναι μια συνήθης αιτία γήρανσης και ηλικιοεξαρτώμενων παθήσεων, ενώ η διατήρηση ενός λειτουργικού πρωτεώματος προϋποθέτει την ύπαρξη ενός δικτύου πρωτεϊνών με δράση μοριακής συνοδού, καθώς και πρωτεολυτικών συστημάτων. Η πρωτεάση LON είναι ιδιαίτερα συντηρημένη εξελικτικά, έχοντας ποικίλους ρόλους σχετιζόμενων με έλεγχο ποιότητας πρωτεϊνών και ρυθμιστικές κυτταρικές διεργασίες. Οι ευκαρυωτικές ισομορφές της LON στα μιτοχόνδρια και τα υπεροξυσώματα αποτελούν βασικούς παράγοντες περιορισμού των ανορθόδοξα αναδιπλωμένων ή οξειδωμένων πρωτεϊνών, που προκύπτουν από τη δράση των παραγόμενων σε αυτά τα οργανίδια ROS. Παρά τον ουσιαστικό ρόλο των πρωτεασών LON στη διατήρηση της πρωτεϊνικής ομοιόστασης, η δράση της LON στη διαδικασία γήρανσης του οργανισμού δεν έχει μελετηθεί. Για να διερευνήσουμε μια πιθανή σχέση, θα χρησιμοποιήσουμε τον κορυφαίο οργανισμό-μοντέλο για τη μελέτη της γήρανσης, το νηματώδη σκώληκα *C. elegans*, εκμεταλλευόμενοι τα πολλαπλά βιολογικά χαρακτηριστικά και πειραματικά εργαλεία που μας προσφέρει. Θα διερευνήσουμε τις επιπτώσεις της έλλειψης της LON στην ανάπτυξη, τη φυσιολογία και την απόκριση στο στρες στο νηματώδη. Πολλές μορφές μιτοχονδριακού στρες ενεργοποιούν ένα συντηρημένο μονοπάτι μεταγωγής σήματος γνωστό ως μιτοχονδριακή απόκριση σε μη αναδιπλωμένες πρωτεΐνες (UPRmt), το οποίο προάγει την πρωτεϊνική ομοιόσταση και μακροζωία σε συνθήκες διατάραξης της μιτοχονδριακής λειτουργίας. Συνεπώς, θα διερευνήσουμε τη γενετική αλληλεπίδραση της πρωτεάσης LON με βασικούς παράγοντες της UPRmt στο νηματώδη, η οποία παραμένει ακόμη ασαφής. Παράλληλα, θα αναλύσουμε την επίδραση της έλλειψης ή υπερέκφρασης της LON στο μεταγραφικό επαναπρογραμματισμό που λαμβάνει χώρα κατά την UPRmt, σε φυσιολογικές και σε ανθρώπινες καρκινικές κυτταρικές σειρές. Παρόλο που σε διάφορους ανθρώπινους όγκους έχει παρατηρηθεί αυξορρύθμιση της LON που αυξάνει το ογκογενετικό δυναμικό τους, οι υπεύθυνοι μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Επιπλέον, θα μελετήσουμε τις ενδεχόμενες επιπτώσεις της δράσης της LON στην UPRmt ή την αλληλεπίδρασή της με άλλους παράγοντες που δρουν κατά το στρες σε καρκινικά κύτταρα.

Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου

Με την παρούσα μελέτη προτείνουμε μια ολοκληρωμένη προσέγγιση, σε δύο βιολογικά συστήματα, για την καλύτερη κατανόηση του ρόλου της πρωτεάσης LON σε φυσιολογικές διεργασίες και στην παθογένεια. Η μελέτη αποσκοπεί στη διερεύνηση της επίδρασης της έλλειψης της LON τόσο σε κυτταρικό όσο και σε οργανισμικό επίπεδο. Παράλληλα θα ερευνηθούν στον *C. elegans* και σε ανθρώπινα κύτταρα οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της LON και διαφόρων παραγόντων σηματοδότησης της απόκρισης στο στρες, αλλά και συστημάτων ελέγχου ποιότητας πρωτεϊνών. Τα αποτελέσματα που αναμένονται θα παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για τις αρχές που διέπουν τη γήρανση και τον καρκίνο, δύο καταστροφικές παθολογικές καταστάσεις με τεράστιες οικονομικές συνέπειες. Με την πάροδο των χρόνων, αυξάνονται τα στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η συσσώρευση μη λειτουργικών πρωτεϊνών μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια ομοιόστασης και δυσλειτουργία των οργανιδίων, με μεγάλο αντίκτυπο στη διαδικασία της γήρανσης και παθολογικές καταστάσεις, όπως οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες και ο καρκίνος. Λόγω του ευρέος φάσματος φυσιολογικών λειτουργιών της πρωτεάσης LON στη διατήρηση της ακεραιότητας του πρωτεώματος, ο συσχετισμός της LON με τη γήρανση και την ογκογένεση δεν αποτελεί έκπληξη. Αντιθέτως, είναι αναγκαία η ενδελεχής μελέτη των επιδράσεων και των αλληλεπιδράσεων της LON σε αυτές. Όσο αυξάνονται οι γνώσεις μας για τα δίκτυα κυτταρικής και οργανισμικής πρωτεϊνικής ομοιόστασης, μεγαλώνει η αισιοδοξία σχετικά με τη δυνατότητα ανάπτυξης νέων στρατηγικών για στοχευμένες θεραπείες. Λόγω της πιθανότητας χρήσης της ως φαρμακευτικού στόχου, η LON ήδη εξετάζεται σε προκλινικές μελέτες για τον καρκίνο. Λαμβάνοντας υπόψη τον προστατευτικό ρόλο της LON στην πρωτεϊνική ομοιόσταση, τα ευρήματά μας μπορεί να προσφέρουν νέες ελπιδοφόρες στρατηγικές για ενίσχυση των δυνατοτήτων του δικτύου της. Είναι επιτακτική η ανάγκη εκπόνησης τέτοιων στρατηγικών για θεραπευτική παρέμβαση σε ηλικιοεξαρτώμενες παθήσεις όπου παρατηρείται συσσωμάτωση πρωτεϊνών, και των οποίων η παθολογία διέπεται από μηχανισμούς πρωτεϊνικής ομοιόστασης, σε πολλούς οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου.

Η σημασία της χρηματοδότησης

Τις τελευταίες δεκαετίες, έχει καταστεί προφανές ότι η διατήρηση της πρωτεϊνικής ομοιόστασης αποτελεί θεμελιώδη πτυχή της κυτταρικής βιωσιμότητας και της οργανισμικής λειτουργικότητας. Η παρούσα μελέτη θα θέσει τα θεμέλια για τον εντοπισμό νέων ρόλων της πρωτεάσης LON στο δίκτυο πρωτεϊνικής ομοιόστασης, σε έναν πολυκύτταρο οργανισμό και σε καρκινικά κύτταρα. Θα χρησιμοποιηθούν δύο ισχυρά πειραματικά συστήματα, από δύο καταξιωμένες ερευνητικές ομάδες, με μακροχρόνια εμπειρία στους τομείς της γήρανσης και του καρκίνου. Αυτή η χρηματοδότηση θα υποστηρίξει τα επιστημονικά μας ενδιαφέροντα και θα μας επιτρέψει να διερευνήσουμε σημαντικά ερωτήματα, σε συνθήκες γόνιμης συνεργασίας. Θα αναπτύξουμε νέες τεχνικές, μοριακά εργαλεία και μεταλλαγμένα / διαγονιδιακά στελέχη ή κυτταρικές σειρές, που θα κατατεθούν σε κατάλληλα αποθετήρια ή θα είναι διαθέσιμα σε άλλους ερευνητές κατόπιν αιτήματος. Θα προωθήσουμε επίσης τη διάδοση των αποτελεσμάτων μας στον ακαδημαϊκό χώρο αλλά και στο ευρύ κοινό, μέσω δημοσιεύσεων σε διεθνή περιοδικά υψηλής επιρροής και παρουσιάσεις σε συνέδρια, ημερίδες και σεμινάρια.



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