



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:

ΜΙΚΡΟΤΕΡΟΙ Κρύσταλλοι, ΤΑΧΥΤΕΡΑ Πειράματα, ΙΣΧΥΡΟΤΕΡΕΣ Δέσμες:
Καινοτόμες προσεγγίσεις για το σχεδιασμό & την παραγωγή φαρμάκων

Επιστημονική Υπεύθυνη:

Ειρήνη Μαργιωλάκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος:

CrystDRUG

Επιστημονική Περιοχή:

Επιστήμες Ζωής (Μοριακή και Δομική Βιολογία & Βιοχημεία)

Φορέας Προέλευσης και Χώρα:

Πανεπιστήμιο Πατρών (Τμήμα Βιολογίας)

Φορέας Υποδοχής:

Πανεπιστήμιο Πατρών (Τμήμα Βιολογίας)

Συνεργαζόμενοι Φορείς:

1. European Synchrotron Radiation Facility (ESRF), Grenoble, France, 2. Universität Hamburg, Hamburg, Germany, 3. Architecture et Fonction des Macromolécules Biologiques (AFMB), Marseille, France, 4. Malvern PANalytical, X-ray diffraction instrumentation company, Almelo, Netherlands, 5. NanoMEGAS electron diffraction company, Brussels, Belgium, 6. TeraCrystal research, National Institute for Research and Technology, Romania, 7. CBL Pharmaceutical company (Patras, Greece), 8. University of Limerick, Limerick, Ireland, 9. Paul Scherrer Institute, Swiss Light Source (SLS), Villigen, Switzerland, 10. Excelsus Structural Solutions, spin off company of Paul Scherrer Institute, PARK innovAARE, 5234, Villigen - Switzerland

Ιστοσελίδα προβολής του Έργου (αν υφίσταται):

<https://sites.google.com/view/margiolaki-biology-upat/funding>



Ποσό Χρηματοδότησης: 180.000€

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 36 μήνες

Σύνοψη Ερευνητικού Έργου

Το CrystDRUG επικεντρώνεται στο δομικό χαρακτηρισμό νανο/μικρο-κρυστάλλων πρωτεϊνών και συμπλόκων τους. Η γνώση της δομής βιολογικών μορίων αποτελεί βασικό στοιχείο για τον επιτυχή σχεδιασμό φαρμάκων. Προς την κατεύθυνση αυτή, τα μόρια που μελετώνται στο συγκεκριμένο πρόγραμμα είτε αποτελούν ήδη συστατικά φαρμακευτικών σκευασμάτων για την αντιμετώπιση ασθενειών όπως ο διαβήτης (ινσουλίνη και ανάλογα αυτής) είτε σχετίζονται με την ανάπτυξη φαρμάκων έναντι επικίνδυνων για τη δημόσια υγεία ιών. Ο δομικός χαρακτηρισμός πρωτεϊνών πραγματοποιείται έως σήμερα κυρίως με τη χρήση της τεχνικής περίθλασης ακτίνων-Χ από μονοκρυστάλλους (Single Crystal X-ray diffraction/SCXD). Αν και εξαιρετικά αποδοτική, η προαναφερθείσα τεχνική παρουσιάζει αρκετούς περιορισμούς σχετικά με την ανάπτυξη ευμεγεθών κρυστάλλων και την ταυτοποίηση μεγάλου αριθμού πολύμορφων (κρυσταλλικών και μοριακών διαμορφώσεων), ενώ συχνά, δεν είναι εφικτή η παρατήρηση και καταγραφή δυναμικών φαινομένων (time resolved studies). Η ερευνητική δραστηριότητα της Επιστημονικής Υπευθύνου (ΕΥ) και της ερευνητική ομάδα Βιοχημείας, Κρυσταλλογραφίας, Δομικής Βιολογίας, του Τμήματος Βιολογίας του Πανεπιστημίου Πατρών, έχει αποδείξει πως δομές πρωτεϊνών μπορούν να εξαχθούν από νανο/μικρο-κρυστάλλους μέσω της τεχνικής περίθλασης ακτίνων-Χ από πολυκρυσταλλικά ιζήματα (X-ray Powder Diffraction/XRPD). Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει τη μελέτη κρυστάλλων χαμηλής ποιότητας, την άμεση ταυτοποίηση πολυμόρφων αλλά και την παρατήρηση δυναμικών φαινομένων κατά τη διάρκεια της εξέλιξής τους. Πέραν της XRPD μεθόδου, η ερευνητική δραστηριότητα πραγματοποιείται συνδυαστικά με μεθόδους, όπως η περίθλαση ηλεκτρονίων (Electron Diffraction) και η κρυσταλλογραφία με την χρήση εγκαταστάσεων X-ray Free Electron Lasers. Επιπλέον, μελέτη δειγμάτων υπό μορφή διαλύματος, θα διενεργηθούν με τη χρήση της σκέδασης ακτίνων-Χ μικρής γωνίας (Small Angle X-ray Scattering/SAXS). Η συνέργεια τεχνικών, η απόδοση των οποίων θα αξιολογηθεί σε ποικίλα βιολογικά συστήματα, αναμένεται να επιτρέψει την ακριβέστερη εξαγωγή πληροφοριών που σχετίζονται με τη δομή και τη δυναμική αλληλεπίδρασή των μορίων με άλλα μόρια (πχ. πρωτεΐνες, προσδέτες κλπ), οδηγώντας έτσι σε σημαντικές παρατηρήσεις, απαραίτητες για τις διαδικασίες σχεδιασμού και ανάπτυξης νέων φαρμάκων.

Πρωτοτυπία του Ερευνητικού Έργου

Η πρωτοποριακή φύση της πρότασης CrystDRUG σχετίζεται τόσο με τις πειραματικές προσεγγίσεις-πρωτόκολλα, καθώς και στρατηγικές συλλογής και ανάλυσης δεδομένων που αναπτύσσονται, οι οποίες θα καταστούν διαθέσιμες σε όλη την επιστημονική κοινότητα με τη λήξη του προγράμματος, όσο και με τα μελετούμενα μόρια καθαυτά: (α) Φαρμακευτικά σκευάσματα για την αντιμετώπιση του διαβήτη: Σύμπλοκα ινσουλίνης-προσδετών καθώς και ινσουλινικά ανάλογα, με στόχο την βελτιστοποίηση της δράσης των σκευασμάτων. (β) Ιικές πρωτεΐνες στόχους για τον σχεδιασμό και παραγωγή αντιικών φαρμάκων. Τα αποτελέσματα του προγράμματος αναμένεται να ενισχύσουν τομείς της φαρμακευτικής έρευνας όπως η ταυτοποίηση νέων ενώσεων (σχεδιασμός φαρμάκων) αλλά και η βελτιστοποίηση ήδη υπάρχοντων προς την ενίσχυση της δράσης τους (drug delivery). Το δεύτερο σκέλος (drug delivery) μπορεί να επιτευχθεί ποικιλοτρόπως:

- Βελτίωση χαρακτηριστικών Απορρόφησης, Διανομής, Μεταβολισμού & Απέκκρισης (ADME) της φαρμακευτικής ουσίας, δημιουργώντας και εντοπίζοντας νέα κρυσταλλικά πολύμορφα.
- Παραγωγή σκευασμάτων σε διαφορετικές μορφές (πχ. διαλύματα άμορφων μορίων ή μικροκρυσταλλικά εναιωρήματα) και χαρακτηρισμός της δράσης τους.

Προς την κατεύθυνση αυτή πραγματοποιείται καταγραφή της δομικής συμπεριφοράς μικροκρυσταλλικών δειγμάτων σε ένα εύρος φυσικοχημικών διακυμάνσεων (pH, σχετική υγρασία, θερμοκρασία καθώς και οξειδωτικού στρες) μιμούμενοι εργαστηριακά κατά το δυνατόν τις συνθήκες του οργανισμού.

Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου

Στα πλαίσια του συγκεκριμένου προγράμματος αναμένεται να επιτευχθεί η έκφραση, απομόνωση κρυστάλλωση και δομικός χαρακτηρισμός πρωτεϊνών και συμπλόκων πρωτεϊνών-οργανικών μορίων, μέσω ενός συνδυασμού βιοφυσικών μεθοδολογιών. Για τη βέλτιστη αξιοποίηση των βιοφυσικών μεθοδολογιών, πραγματοποιείται ήδη για κάποιες από αυτές η ανάπτυξη νέων προσεγγίσεων συλλογής και ανάλυσης δεμένων, με στόχο την εξαγωγή δομικής πληροφορίας με τη μέγιστη ακρίβεια. Επίσης, τα σχηματιζόμενα σύμπλοκα θα αξιολογηθούν ως προς τη σταθερότητά τους σε διαβαθμιζόμενες συνθήκες περιβαλλοντικών παραγόντων όπως η θερμοκρασία, η σχετική υγρασία και το pH. Τα εξαγόμενα δεδομένα στο σύνολό τους αναμένεται να αποτελέσουν τη βάση για τη βελτίωση υφιστάμενων και το σχεδιασμό νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων.

Η εφαρμογή των προτεινόμενων μεθοδολογιών σε επιλεγμένους πρωτεϊνικούς στόχους που σχετίζονται με τον διαβήτη αλλά και νεοαναδυόμενους και επικίνδυνους για τη δημόσια υγεία ιούς, αναμένεται να συνδράμει ενεργά προς την ταυτοποίηση νέων βιοενεργών μορίων ως πιθανών υποψήφιων για φαρμακευτικά σκευάσματα, εννοιών και προσεγγίσεων, απαραίτητων για την ανάπτυξη φαρμάκων και κατ' επέκταση έχοντας άμεσα ιατρική εφαρμογή στην κοινωνία. Προς την κατεύθυνση αυτή, το CrystDrug επικεντρώνεται στη δημιουργία μιας πλατφόρμας γνώσης και εξειδίκευσης για την ενίσχυση των διαδικασιών ανάπτυξης φαρμακευτικών σκευασμάτων μέσω ταυτόχρονης ανάπτυξης βιοφυσικών μεθόδων δομικού χαρακτηρισμού, προσέγγιση ζωτικής σημασίας για την επιτάχυνση των διαδικασιών ανεύρεσης νέων δραστικών ενώσεων. Η πλατφόρμα αυτή θα αποτελέσει δίαυλο επικοινωνίας και συνεργασίας μεταξύ Πανεπιστημίων-Βιομηχανίας-κοινωνικών οργανισμών υγείας δίνοντας παράλληλα τη δυνατότητα σε νέους επιστήμονες να αναπτύξουν στο έπακρο και να εφαρμόσουν ιδέες και δεξιότητές.

Η σημασία της χρηματοδότησης

Παρακαλώ περιγράψτε εν συντομία (μέχρι 150 λέξεις) τι σημαίνει για εσάς η χρηματοδότηση του ερευνητικού έργου σας από το ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ.

Μετά από μια δεκαετία ερευνητικής δραστηριότητας στο εξωτερικό, επέλεξα συνειδητά να επιστρέψω στην πατρίδα μου προκειμένου να συμβάλλω με όλες μου τις δυνάμεις στην προσπάθεια που γίνεται στο Ελληνικό Πανεπιστήμιο. Η επιστροφή αυτή συνέπεσε με τα χρόνια της πιο βαθιάς οικονομικής ύφεσης στη χώρα μας, η οποία οδήγησε σε μια σταθερή μείωση των διαθέσιμων για Έρευνα, πόρων, δυσχεραίνοντας αφάνταστα την καθημερινότητα μας. Η ίδρυση του ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. αποτέλεσε την πρώτη συντονισμένη και αξιόλογη προσπάθεια ενίσχυσης της βασικής έρευνας και ανάσχεσης του brain-drain το οποίο μαστίζει την τελευταία δεκαετία τα εκπαιδευτικά μας ιδρύματα. Η χρηματοδότηση του ερευνητικού μου έργου από το ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. ήταν το σημαντικότερο δείγμα στήριξης και πίστης από τους αρμόδιους φορείς, επιτρέποντας μου τόσο να επιταχύνω την ερευνητική δραστηριότητα που συχνά παρακωλύονταν λόγω έλλειψης πόρων και παράλληλα να στελεχώσω την ερευνητική μου ομάδα με ταλαντούχους νέους ερευνητές.



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