



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: Η ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΕΞΟΙΚΕΙΩΣΗΣ

Επιστημονικός/ή Υπεύθυνος/η: ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΣΚΟΥΛΑΚΗΣ

Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος: Η ΕΛΛΕΙΜΑΤΙΚΗ ΕΞΟΙΚΕΙΩΣΗ ΣΤΗΝ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΒΑΣΗΣ ΤΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ

Επιστημονική Περιοχή: ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ ΖΩΗΣ

Φορέας Προέλευσης και Χώρα: ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ «ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΦΛΕΜΙΓΚ»

Φορέας Υποδοχής:

Συνεργαζόμενος Φορέας:
Ιστοσελίδα προβολής του Έργου
(αν υφίσταται):

Ποσό Χρηματοδότησης: €179.685

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 36 ΜΗΝΕΣ

Η εξοικείωση είναι μια μορφή συμπεριφορικής πλαστικότητας που επιτρέπει στα ζώα να αγνοούν επαναλαμβανόμενα ή παρατεταμένα μη σημαντικά ερεθίσματα, η οποία πιθανώς στηρίζει την επιλεκτική προσοχή. Η ελαττωματική εξοικείωση έχει συνδεθεί με τη σχιζοφρένεια. Παρόλο που έχουν περιγραφεί νευρώνες και μηχανισμοί που διέπουν την εξοικείωση αισθητήριων νευρώνων, λίγα είναι γνωστά για τους μηχανισμούς που διέπουν την εξοικείωση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), οι οποίοι μεσολαβούν στις αποφάσεις να επικεντρωθούν ή να αγνοήσουν ερεθίσματα. Έχουμε αναπτύξει δύο διαφορετικές και συμπληρωματικές μεθοδολογίες για να μελετήσουμε την εξοικείωση σε μηχανικά (ηλεκτρικό σόκ) και οσφρητικά ερεθίσματα στην Δροσόφιλα και έχουμε ταυτοποιήσει τουλάχιστον ένα σημαντικό μετασυναπτικό νευρικό κύκλωμα που εμπλέκεται στην αξιολόγηση τους που ονομάζεται Μισχοειδή Σωμάτια (ΜΣ). Έχουμε πραγματοποιήσει γενετική σάρωση για μεταλλάξεις που επηρεάζουν αυτές τις διεργασίες και έχουμε εντοπίσει και χαρακτηρίσει μεταλλάγματα με ελλειμματική εξοικείωση, μια κατάσταση που προσομοιάζει με τη Σχιζοφρένεια στους ανθρώπους, ως εξής: Οι σχιζοφρενείς εμφανίζουν επίσης δυσκολία στην εξοικείωση. Δεύτερον, δείχνουμε ότι η ελλειμματική εξοικείωση των μεταλλαγμάτων της μύγας είναι αναστρέψιμος από την Clozapine ή την Risperidone, τα τυπικά αντιψυχωτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια των τελευταίων 50 ετών για τη θεραπεία των σχιζοφρενικών και των οποίων οι μηχανισμοί δράσης παραμένουν ασαφείς μέχρι σήμερα. Τέλος, μεταλλάξεις σε ορθόλογα γονίδια της μύγας με ανθρώπινα γονιδίων που έχουν σχετιστεί με σχιζοφρένεια από μελέτες ολικού γονιδιώματος (GWAS) εμφανίζουν ελαττωματική εξοικείωση. Η προτεινόμενη εργασία στοχεύει στην διερεύνηση των μηχανισμών που διέπουν την εξοικείωση στην Δροσόφιλα θεωρώντας ότι τα ευρήματά μας θα είναι καταλυτικά στη κατανόηση της γενετικής αιτιολογίας ανθρώπινης ελλειμματικής εξοικείωσης όπως η σχιζοφρένεια και του τρόπου δράσης των τυπικών αντιψυχωτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της νόσου.

Προς το παρόν δεν υπάρχει συστηματική μέθοδος ανίχνευσης πιθανών γονιδίων σχετιζόμενων με την Σχιζοφρένεια και τον Αυτισμό ή συστήματος για την επικύρωση λειτουργικών ανθρώπινων γονιδίων των οποίων οι πολυμορφισμοί συνδέονται με με αυτά μέσω του GWAS. Η προτεινόμενη προσέγγιση αναμένεται να εμπλουτίσει τέτοια γονίδια και να ξεκινήσει έναν δίαυλο ανακάλυψης και επιβεβαίωσης τους. Η προτεινόμενη εργασία στην εξοικείωση είναι μία νέα ιδέα που θα οδηγήσει και σε άλλες συμπεριφορικές προσεγγίσεις που προσομοιάζουν τον Αυτισμό και βασίζεται σταθερά στην ήδη υπάρχουσα εργασία και εργαστηριακή εμπειρία.

Η προτεινόμενη εργασία στοχεύει στην καθιέρωση ενός επικυρωμένου μοντέλου σχιζοφρένειας και ASD στη *Drosophila*, απαραίτητο για τη λειτουργική δοκιμή των ελαττωματικών μεταλλαγμάτων που μοιάζουν με τη σχιζοφρένεια που έχουμε απομονώσει, και την συννοσηρότητα μεταξύ αυτών των δύο ασθενειών. Επιπλέον, θα παρέχει μια μέθοδο για τη λειτουργική δοκιμή ανθρωπίνων γονιδίων που συνδέονται με σχιζοφρένεια από μελέτες GWAS. Τέλος, πιστεύουμε ότι η δημιουργία ενός ευέλικτου γενετικού μοντέλου για τη σχιζοφρένεια θα έχει σημαντικό αντίκτυπο στην αναζήτηση και την επικύρωση της γενετικής συμβολής στη Διαταραχή και πιθανώς θα οδηγήσει στη φαρμακευτική βελτίωση της

Η επιχορήγηση ELIDEK μας επιτρέπει να καθιερώσουμε και να επικυρώσουμε αυτό το νέο σύστημα, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης αντιψυχωσικών στη *Drosophila* σε μια σημαντική φαρμακογενετική προσέγγιση για την κατανόηση της γενετικής της σχιζοφρένειας και των διαταραχών του φάσματος του αυτισμού. Με τα αναμενόμενα αποτελέσματα και δημοσιεύσεις, στοχεύουμε στην υποβολή αιτήσεων για πολύ μεγαλύτερη χρηματοδότηση από την ΕΕ (π.χ. Ορίζοντας, ERC) ή Διεθνή και εάν είναι επιτυχής θα είναι μόνο επειδή η χρηματοδότηση του ELIDEK το επέτρεψε.



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