



ΕΛΙΔΕΚ.
Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας & Καινοτομίας

**ΠΡΟγραμματισμένη και ΧΩροχρονική απελευθέρωση
θεΡΑπευτικών και θεραπευτικών μορίων στα
καρκινικά κύτταρα**

**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:

ΠΡΟγραμματισμένη και ΧΩροχρονική
απελευθέρωση θεΡΑπευτικών και
θεραπογνοστικών μορίων στα καρκινικά
κύτταρα

Επιστημονικός Υπεύθυνος:

Τζάκος Ανδρέας

Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος:

ΠΡΟΧΩΡΑ

Επιστημονική Περιοχή:

ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ ΖΩΗΣ

(ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ ΥΓΕΙΑΣ)

Φορέας Προέλευσης και Χώρα:

ΕΛΙΔΕΚ, ΕΛΛΑΔΑ

Φορέας Υποδοχής:

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Συνεργαζόμενος Φορέας:

University of Florence, Department of
Chemistry

STANFORD UNIVERSITY, DEPARTMENT OF
CHEMISTRY

Imperial College London, Department of
Medicine

Ιστοσελίδα προβολής του Έργου

<http://bac.chem.uoi.gr/protect/index.html>



Ποσό Χρηματοδότησης: 199.650 €

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 36 Μήνες

Σύνοψη Ερευνητικού Έργου

Ο καρκίνος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες, επηρεάζοντας σχεδόν έναν στους δύο ανθρώπους και παρόλο τις τεράστιες επενδύσεις, τα κλινικά ποσοστά θνησιμότητας παραμένουν υψηλά. Αυτό υποδηλώνει ότι τόσο ο χημικός χώρος που χρησιμοποιείται για την ανάπτυξη φαρμάκων όσο και οι επί του παρόντος επιλεγμένοι καρκινικοί στόχοι είναι ακατάλληλοι για την καταπολέμηση της. Επιστημονικές ανακαλύψεις της τελευταίας δεκαετίας αποκάλυψαν ότι πρωτεΐνες που περιέχουν εκτεταμένη δομική αταξία, οι εγγενώς μη δομημένες πρωτεΐνες (IDPs) σχετίζονται εκτεταμένα με τον καρκίνο. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν πολλά παραδείγματα στην τρέχουσα βιβλιογραφία όπου η ενδογενής δομική αταξία στις πρωτεΐνες παραβλέπεται. Ο καθορισμός των IDPs ως καρκινικοί στόχοι στις πλατφόρμες ανακάλυψης φαρμάκων θα μπορούσε να είναι μια βιώσιμη προσέγγιση για την εξέλιξη μιας νέας γενιάς θεραπειών για τον καρκίνο. Ωστόσο, οι IDPs δεν μπορούν να στοχευθούν φαρμακευτικά, καθώς ο χημικός χώρος για την ανακάλυψη ενώσεων για αυτούς τους στόχους και οι πλατφόρμες αξιολόγησης τους παραμένουν ασαφείς. Επομένως, αυτό το ανεξερεύνητο πεδίο για την ανακάλυψη φαρμάκων, που θα μπορούσε να έχει μεγάλη προοπτική για τη θεραπεία του καρκίνου, παραμένει αναξιοποίητο. Το σχέδιο που προτείνεται εδώ στοχεύει στην συστηματική αποκρυπτογράφηση του χημικού χώρου με σκοπό την ανάπτυξη συγκεκριμένων μορίων-ρυθμιστών για τις ογκογονικές IDPs, με βάση χημειοενζυμικά τροποποιημένα φυσικά προϊόντα / φάρμακα και τη δημιουργία φορέων μεταφοράς φαρμάκων για στοχευμένη μεταφορά των μορίων-ρυθμιστών μέσα στα καρκινικά κύτταρα. Θα εδραιώσουμε έναν ολοκληρωμένο σύστημα ανακάλυψης φαρμάκων ειδικά προσαρμοσμένο για αυτούς τους καρκινικούς στόχους ενώ θα διεξαχθεί και προκλινική αξιολόγηση των φορέων μεταφοράς φαρμάκων, προσαρμοσμένη για διαφορετικούς καρκινικούς στόχους και τύπους καρκίνου. Τα συμπεράσματα που θα προκύψουν, θα διευρύνουν την κατανόηση μας σχετικά με τις αρχές σχεδιασμού ενώσεων που στοχεύουν IDPs, γεφυρώνοντας το χάσμα στην κατανόηση του ρόλου τους στη βιολογία και την ασθένεια, επιτρέποντας την ανάπτυξη ειδικών θεραπευτικών μεθόδων για τον καρκίνο, προσαρμοσμένων για κάθε φαρμακευτικά άτρωτο στόχο.

Πρωτοτυπία του Ερευνητικού Έργου

Η πρωτοτυπία του έργου βασίζεται στην στόχευση οντοτήτων που έως και σήμερα θεωρούνται απροσέγγιστες για το σχεδιασμό και ανάπτυξη φαρμακευτικών μορίων (undruggable). Συγκεκριμένα, αυτές είναι οι ενδογενώς διαταραγμένες πρότεινες (IDPs) οι οποίες αποτελούν πάνω από 79% των πρωτεϊνών που συναντώνται στον καρκίνο. Στόχος μας είναι να μελετήσουμε πως μπορούν, βιοδραστικά μόρια, να αλληλοεπιδράσουν με αυτές τις πρωτεΐνες. Χαρακτηρισμός αυτού του χημικού χώρου θα επιτρέψει την δημιουργία μιας πρωτοπόρας εργαλειοθήκης για την εξερεύνηση του ανεξερεύνητου αυτού χώρου.

Η επιστημονική καινοτομία είναι η δημιουργία βασικής γνώσης για τον χημικό χώρο που απαιτείται για την ανάπτυξη επιλεκτικών μορίων για τις IDPs και για τη δημιουργία φορέων μεταφοράς με σκοπό την εκλεκτική παράδοση τους σε καρκινικά κύτταρα. Η τεχνολογική καινοτομία θα είναι η ενσωμάτωση της γνώσης σε νέες τεχνολογίες που θα επιτρέπουν: (i) το σχεδιασμό νέας γενιάς φαρμάκων που στοχεύουν IDPs, (ii) εξατομικευμένα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων καθώς και (iii) διαγνωστικά και θεραπευτικά μόρια, χρησιμοποιώντας φθορίζουσες ενώσεις στην περιοχή του εγγύς-υπερύθρου (NIR), στο πλαίσιο μη επεμβατικής απεικόνισης

Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου

Το έργο θα:

- 1) παρέχει μια νέα φιλοσοφία για την ανακάλυψη φαρμάκων που θα στοχεύουν την ανεκμετάλλευτη περιοχή των IDPs,
- 2) επιτρέπει τη στόχευση σειράς διαφορετικών μη στοχεύσιμων καρκινικών στόχων,
- 3) συμβάλλει στην ανάπτυξη της εξατομικευμένης θεραπείας και διάγνωσης του καρκίνου, μέσω της ανάπτυξης διαφορετικών συνδυασμών μορίων στόχευσης καρκίνου και αντικαρκινικών φαρμάκων,
- 4) θέσει τη βάση για την ανακάλυψη καινοτόμων διαγνωστικών και θεραπευτικών μορίων,
- 5) εδραιώσει μια πλατφόρμα ανακάλυψης φαρμάκων προσαρμοσμένη για IDPs.
- 6) Ανάπτυξη εξατομικευμένων αντικαρκινικών ενώσεων που θα μπορούσαν να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής ασθενών,
- 7) Στοχευμένες, μη επεμβατικές και μη ραδιενεργές διαγνωστικές μεθόδους, εστιάζοντας στην απεικόνιση στην περιοχή του NIR, θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε οικονομικότερες και ασφαλέστερες για τον ασθενή προσεγγίσεις για έγκαιρη διάγνωση.

Η σημασία της χρηματοδότησης

Είναι επιτακτική η ανάγκη για καινοτομία στην ογκολογία, ξεκινώντας από την επανεκτίμηση της τρέχουσας φιλοσοφίας σχεδιασμού φαρμάκων. Κύρια ερωτήματα που υπάρχουν είναι: χρησιμοποιούμε το σωστό χημικό χώρο ή/και τους σωστούς θεραπευτικούς στόχους για την καταπολέμηση του καρκίνου; Μπορεί ο κυρίαρχος σχεδιασμός φαρμάκων βασισμένος σε υφιστάμενα δομικά χαρακτηριστικά να αντιμετωπίσει τους κυριότερους καρκινικούς στόχους; Μπορούν να στοχευτούν καρκινικοί φαρμακευτικοί στόχοι όπως οι ενδογενώς διαταραγμένες πρωτεΐνες (Intrinsically disordered proteins, IDPs) που θεωρούνται undruggable? Μπορούν τα διαθέσιμα οχήματα μεταφοράς φαρμάκων να αντιμετωπίσουν αυτόν τον δύσκολο φαρμακευτικό στόχο? Αυτά είναι μερικά ερωτήματα που θα προσπαθήσουμε να δώσουμε απαντήσεις μέσα από την δυνατότητα που μας έδωσε το ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. από τη χρηματοδότηση της εν λόγω έρευνας.



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