



**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:** GPER1 μεμβρανικός υποδοχέας των νευρο-οιστρογόνων: ένας νέος ψυχοφαρμακολογικός στόχος με υποσχόμενη ταχεία δράση

**Επιστημονική Υπεύθυνη:** Χριστίνα Δάλλα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ

**Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος:** Διερεύνηση ενός νέου ψυχο-φαρμακολογικού στόχου με υποσχόμενη ταχεία δράση στα δύο φύλα

**Επιστημονική Περιοχή:** Επιστήμες της Ζωής, Ιατρικές επιστήμες και επιστήμες Υγείας

**Φορέας Υποδοχής:** Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Ιατρική Σχολή, Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ομάδα Νευροψυχοφαρμακολογίας

**Συνεργαζόμενος Φορέας:** ICVS Ινστιτούτο, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο του Μίνιο, Πορτογαλία

**Ιστοσελίδα προβολής του Έργου:** <http://psychopharmacology.med.uoa.gr/>

**Ποσό Χρηματοδότησης:** € 180000

**Διάρκεια Χρηματοδότησης:** 36 μήνες

## Σύνοψη Ερευνητικού Έργου

Οι διαταραχές της διάθεσης και του άγχους επιβαρύνουν σημαντικά τις δυτικές κοινωνίες και ειδικά τις γυναίκες, οι οποίες επηρεάζονται με διπλάσια συχνότητα σε σχέση με τους άνδρες. Οι υπάρχουσες θεραπείες, οι οποίες δρουν στην μονοαμινεργική νευροδιαβίβαση, απαιτούν αρκετές εβδομάδες για τη βελτίωση των ασθενών. Νεότερα δεδομένα συνδέουν την ταχεία σηματοδότηση των νευρο-οιστρογόνων και ειδικά του μεμβρανικού υποδοχέα GPER1, ο οποίος ανακαλύφθηκε πρόσφατα, με τη νευροβιολογία της κατάθλιψης και του άγχους. Επιπροσθέτως, φαίνεται ότι ο μηχανισμός ταχείας αντικαταθλιπτικής δράσης που επιφέρει το γλουταματεργικό αναισθητικό φάρμακο κεταμίνη ομοιάζει με την ταχεία μοριακή σηματοδότηση των νευρο-οιστρογόνων μέσω του GPER1. Η παρούσα ερευνητική πρόταση στοχεύει στην κατανόηση του ρόλου του GPER1 για την εύρεση νέων φαρμακοθεραπειών των διαταραχών της διάθεσης και άγχους στα δύο φύλα. Επιπροσθέτως, εξετάζει εάν η διέγερση του GPER1 προσομοιάζει την ταχεία δράση της κεταμίνης. Για την επίτευξη αυτών των στόχων, προτείνεται μία σειρά πειραμάτων σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες διάρκειας 36 μηνών. Αρχικά, θα εξετασθεί αν η υπερ/υπό-έκφραση του GPER1, με γενετική τροποποίηση, προκαλεί αντικαταθλιπτικό/αγχολυτικό αποτέλεσμα. Τα συμπεριφορικά και νευροβιολογικά ευρήματα θα συγκριθούν με την ταχεία δράση GPER1-αγωνιστών/ανταγωνιστών, οι οποίοι θα ενεθούν τοπικά στον ιππόκαμπο. Ακολούθως, θα διαλευκανθούν τα μοριακά μονοπάτια που εμπλέκονται στην ταχεία ενεργοποίηση του GPER1 στο κύκλωμα ιππόκαμπος-φλοιός. Επιπροσθέτως, θα καθορισθεί εάν ο ανταγωνισμός του GPER1 αναστέλλει τις ταχείες δράσεις της κεταμίνης και τις αντικαταθλιπτικές/αγχολυτικές δράσεις της σετραλίνης. Τέλος, θα μελετηθεί, στο μοντέλο χρόνιου ήπιου στρες, αν η χρόνια ενεργοποίηση του GPER1 προκαλεί παρατεταμένο αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα ή ενισχύει τη δράση της σετραλίνης. Οι προτεινόμενες μελέτες, σε συνδυασμό με τα υπάρχοντα δεδομένα μας, θα συμβάλουν στην κατανόηση των μηχανισμών δράσης των νευρο-οιστρογόνων και ενδέχεται να οδηγήσουν σε ένα νέο φαρμακολογικό στόχο, του οποίου η φαρμακολογική τροποποίηση θα μπορούσε να αναστρέψει την κατάθλιψη μέσα σε λίγες ώρες. Μία τέτοια παρέμβαση θα βελτίωνε δραματικά την ποιότητα ζωής εκατομμυρίων ασθενών παγκοσμίως.

## Πρωτοτυπία του Ερευνητικού Έργου

Οι διαταραχές της διάθεσης και του άγχους επιφέρουν σημαντική επιβάρυνση στις δυτικές κοινωνίες και ειδικά στις γυναίκες που υποφέρουν συχνότερα σε σχέση με τους άνδρες. Επιπλέον οι γυναίκες αντιμετωπίζουν φυλο-εξαρτώμενες διαταραχές, όπως η επιλόχειος κατάθλιψη και το προ-εμμηνορρυσιακό σύνδρομο. Η φαρμακοθεραπεία της κατάθλιψης και του άγχους βασίζεται σε φάρμακα που μεταβάλουν τη μονοαμινεργική νευροδιαβίβαση, αλλά απαιτούν αρκετές εβδομάδες θεραπείας για να δράσουν, και δεν είναι αποτελεσματικά στο 35% των ασθενών. Ενώ γίνεται συστηματική προσπάθεια ανακάλυψης νέων αντικαταθλιπτικών, η έως τώρα έρευνα δεν αποδίδει κυρίως λόγω της άγνωστης ακριβούς αιτιοπαθολογίας αυτών των διαταραχών. Δεδομένου της μεγαλύτερης επίπτωσης των διαταραχών της διάθεσης και του άγχους στις γυναίκες έχει μελετηθεί εκτενώς ο ρόλος των οιστρογόνων στην συμπτωματολογία, παθολογία, και αντιμετώπιση των διαταραχών. Συγκεκριμένα, η χορήγησή τους κατά την περι-εμμηνοπαυσιακή περίοδο βελτιώνει τα καταθλιπτικά συμπτώματα ενώ στην εμμηνόπαυση παρατηρείται μειωμένη ανταπόκριση στα αντικαταθλιπτικά. Ωστόσο, η χορήγηση οιστρογόνων έχει καταδειχθεί ιδιαίτερα περίπλοκη, τόσο με θετική όσο και με αρνητική δράση και τελικά χωρίς κλινική χρησιμότητα. Το παρόν ερευνητικό έργο προτείνει για πρώτη φορά την ολοκληρωμένη διερεύνηση ενός υποδοχέα οιστρογόνων-συζευγμένο με G-πρωτεΐνη (GPER1). Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες οι άμεσες δράσεις των νευροοιστρογόνων στον εγκέφαλο θεωρούνται πλέον ότι είναι μέσω του προαναφερθέντα υποδοχέα. Ο υποδοχέας αυτός φαίνεται ότι είναι απαραίτητος για τη “μικρο-ρύθμιση” των νευρωνικών κυκλωμάτων που εμπλέκονται στην κατάθλιψη και στο άγχος. Επομένως, πρωταρχικός σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάπτυξη γνώσης για τον GPER1 ως νέο θεραπευτικό στόχο για την ταχύτερη θεραπεία των διαταραχών της διάθεσης σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς. Δευτερεύων σκοπός αποτελεί η κατανόηση των κοινών μηχανισμών δράσης του GPER1 και γλουταματεργικών φαρμάκων (π.χ. κεταμίνη) που βρίσκονται υπό μελέτη για ταχεία αντικαταθλιπτική δράση, και αφετέρου η διερεύνηση της πιθανώς ενισχυτικής δράσης του GPER1 στα ευρέως χρησιμοποιούμενα σεροτονινεργικά αντικαταθλιπτικά/αγχολυτικά φάρμακα.

## Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου

Αυτό το έργο επικεντρώνεται σε έναν νέο στόχο με σκοπό την γρήγορη ανακούφιση της κατάθλιψης, βελτιώνοντας δραματικά την ποιότητα ζωής για εκατομμύρια ασθενείς. Τα νευροιστρογόνα εμπλέκονται σε πολλές άλλες διαταραχές που παρουσιάζουν διαφορές φύλου (π.χ. αυτισμός, νόσος του Alzheimer, σχιζοφρένεια και νόσος του Πάρκινσον) ή εμφανίζονται μόνο στις γυναίκες. Αυτό το έργο θα αποσαφηνίσει νευροστεροειδείς μηχανισμούς που μπορούν να βελτιώσουν την κατανόησή μας και να ενισχύσουν την ανεύρεση θεραπειών για τις ασθένειες αυτές. Επιπλέον, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των Η.Π.Α. έχει εκδώσει κατευθυντήριες γραμμές για τη χρήση θηλυκών ζώων στην προκλινική έρευνα, μια ερευνητική αρχή που η ομάδα μας ακολουθεί πιστά, αφού επανειλημμένα έχει δείξει την παρουσία διαφορών φύλου σε ζωικά μοντέλα κατάθλιψης και άγχους. Αυτό το ερευνητικό έργο θα εντοπίσει διαφορές φύλου που μπορούν να προωθήσουν βασικές γνώσεις σχετικά με τις διαταραχές της διάθεσης και να επηρεάσουν την ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία. Ο δυνητικός κοινωνικός αντίκτυπος είναι υψίστης σημασίας, καθώς οι διαταραχές της διάθεσης επιβαρύνουν εκατομμύρια Ευρωπαίους και συνδέονται με τεράστιο οικονομικό και κοινωνικό κόστος. Ειδικά για τις γυναίκες, το βάρος που προκλήθηκε από την κατάθλιψη το 2010 ήταν μεγαλύτερο από οποιαδήποτε άλλη νευρολογική ή ψυχιατρική διαταραχή. Η μελέτη μας θα αφορά τόσο τους άνδρες όσο και τις γυναίκες που πάσχουν από κατάθλιψη σε όλο τον κόσμο, δεδομένου, ότι περισσότερα από 300 εκατομμύρια άνθρωποι ζουν με κατάθλιψη, μια εντυπωσιακή αύξηση 18% μεταξύ 2005 και 2015. Επιπλέον, το κόστος στο χώρο εργασίας που σχετίζεται με την κατάθλιψη και την αυτοκτονική συμπεριφορά αυξάνει περαιτέρω την παγκόσμια επιβάρυνση της νόσου. Ένα επιπλέον όφελος αυτής της μελέτης είναι ότι η ολοκλήρωση προκλινικής έρευνας υψηλής ποιότητας θα ωφελήσει την εθνική και διεθνή φαρμακολογική έρευνα και ανάπτυξη φαρμάκων.

## Η σημασία της χρηματοδότησης

Η χρηματοδότηση μελετών στον τομέα της Νευροψυχοφαρμακολογίας μπορεί να μας βοηθήσει να κατανοήσουμε, να καταπολεμήσουμε και να ξεπεράσουμε ασθένειες, να ενισχύσουμε την οικονομία και, κυρίως, να βελτιώσουμε τον κόσμο για όλους. Οι ποικίλες νευρολογικές και νευροψυχιατρικές ασθένειες αποτελούν σημαντικές προκλήσεις που αντιμετωπίζει ο άνθρωπος και η κοινωνία, ως σύνολο, και απαιτούν χρόνο, αφοσίωση, όραμα, μαζί με προηγμένες τεχνολογίες, συνεργασίες, και ικανότητα επικοινωνίας μεταξύ συναδέλφων, για την εύρεση νέων θεραπειών. Όλα τα προαναφερθέντα, απαιτούν οικονομική υποστήριξη μέσω ευκαιριών χρηματοδότησης για την εξασφάλιση υψηλής ποιότητας έρευνας. Είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι οι επαρκείς χρηματοδοτικές ευκαιρίες μπορούν να παρέχουν βελτίωση της ποιότητας της έρευνας και να μειώσουν αποτυχίες και τις σχετικές χρηματοοικονομικές μελλοντικές δαπάνες. Επίσης, συμβάλουν στην εκπαίδευση των φοιτητών και την ευημερία του ελληνικού Πανεπιστημίου. Άλλωστε, η Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Χριστίνα Δάλλα συμβάλλει ενεργά στο δίκτυο προκλινικών δεδομένων του European College of Neuropsychopharmacology, το οποίο στοχεύει στη βελτίωση της ποιότητας των προκλινικών ερευνών.



**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](http://www.elidek.gr)