



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:

ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ *in vivo* ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΜΕΙΩΜΕΝΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΦΛΟΙΟ ΠΟΝΤΙΚΩΝ

Επιστημονική Υπεύθυνη:

Δόμνα Καραγωγέως

Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος:

INTER_RAC

Επιστημονική Περιοχή:

Επιστήμες Ζωής

Φορέας Προέλευσης και Χώρα:

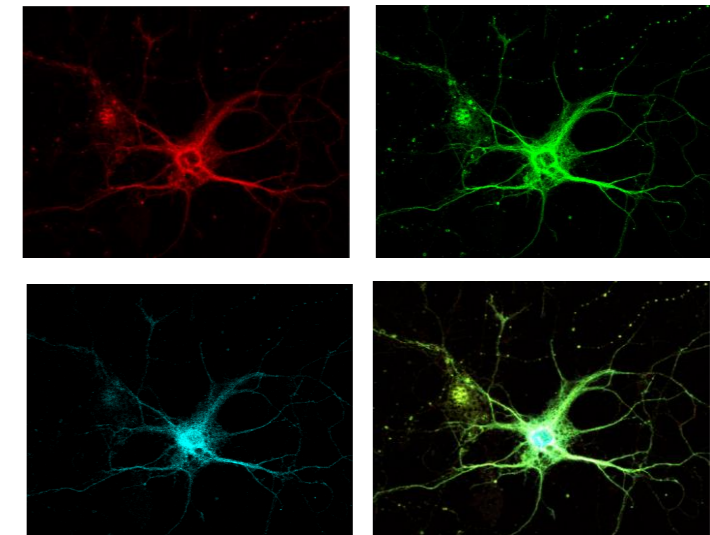
IMBB-ITE, Ελλάδα

Φορέας Υποδοχής:

ITE

Συνεργαζόμενος Φορέας:

BSRC Alexander Fleming



Interneurons in culture: pan-neuronal marker (red), a marker for interneurons (green) and the inhibitory neurotransmitter GABA (cyan)



Ποσό Χρηματοδότησης: 179.859,60 Ευρώ

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 24 μήνες

Σύνοψη Ερευνητικού Έργου

Οι διάμεσοι νευρώνες που παράγουν το νευροδιαβιβαστή GABA, παρόλο που αποτελούν περίπου το 20% όλων των νευρώνων του φλοιού, παίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του και η απώλεια ή δυσλειτουργία τους έχει εμπλακεί σε σοβαρές διαταραχές όπως η σχιζοφρένεια και η επιληψία. Παρά την πρόοδο στην εξιχνίαση των διαδικασιών της ανάπτυξης των διαμέσων νευρώνων του φλοιού (CIN), η ακριβής συμβολή τους στην εγκεφαλική λειτουργία παραμένει αδιευκρίνιστη. Μερικά από τα μοριακά μονοπάτια που διέπουν τη δημιουργία της εξαιρετικής ποικιλότητας των CIN έχουν ανακαλυφθεί πρόσφατα. Επίσης, μόλις άρχισαν να διευκρινίζονται κάποιοι μηχανισμοί που καθοδηγούν τους διάμεσους νευρώνες στο φλοιό. Σε αντίθεση με την ποικιλία εξωκυτταρικών σημάτων, οι ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες που μεσολαβούν στην απόκριση σε αυτά τα σήματα είναι ως επί το πλείστον άγνωστες. Έχουμε αναδείξει τους μοναδικούς και διαφορετικούς ρόλους των RhoGTPases Rac1 και 3 στους προγόνους των διαμέσων νευρώνων και τη μορφολογία τους σε διαγονιδιακά ζώα όπου οι Rac1 και Rac1 / 3 αφαιρέθηκαν ειδικά σε CINs. Στο μετάλλαγμα Rac1, οι πρόγονοι καθυστερούν την έξοδο από τον κυτταρικό κύκλο με αποτέλεσμα μείωση κατά 50% των CIN και έλλειψη ισορροπίας διέγερσης / αναστολής στα κυκλώματα του φλοιού. Στο διπλό μετάλλαγμα Rac1/3, υπάρχουν επιπρόσθετα σοβαρά κυτταροσκελετικά ελλείμματα με αποτέλεσμα μείωση κατά 80% των CINs. Και τα δύο ποντίκια πεθαίνουν από επιληπτικές κρίσεις μετά τον τοκετό. Σε αυτήν την πρόταση θα προσπαθήσουμε να χαρακτηρίσουμε τη μοριακή φύση των ελαττωμάτων τους μέσω καινοτόμων, σύγχρονων προσεγγίσεων

Πρωτοτυπία του Ερευνητικού Έργου

Οι διάμεσοι νευρώνες που παράγουν GABA είναι ανασταλτικοί νευρώνες και προστατεύουν το νευρικό ιστό από υπερβολική διέγερση. Οι νευρώνες αυτοί στον εγκεφαλικό φλοιό παίζουν καθοριστικό ρόλο για τη δημιουργία συγχρονισμένων κυκλωμάτων. Η έλλειψη ισορροπίας μεταξύ διεγερτικών και ανασταλτικών μηχανισμών σχετίζεται με πολλές νευροψυχιατρικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων διαταραχών φάσματος αυτισμού, σχιζοφρένειας, διπολικής διαταραχής και κατάθλιψης και συσχετίζεται με ανωμαλίες στη δραστηριότητα των νευρώνων. Ένα από τα δύο μοντέλα ποντικών μας που εμφανίζει ~50% λιγότερους διάμεσους νευρώνες στο φλοιό, χρησιμοποιήθηκε για να εξετάσει πώς αυτή η αναπτυξιακή μείωση του αριθμού των διάμεσων νευρώνων του φλοιού οδηγεί σε αλλαγές στα νευρικά κυκλώματα. Δείξαμε ότι η διαταραχή στην GABAεργική αναστολή μεταβάλλει τις συναπτικές ιδιότητες και την πλαστικότητα, ενώ επιπλέον διαταράσσει τον συγχρονισμό των νευρώνων στον φλοιό ενηλίκων (Kalemaki et al., 2018), συμβάλλοντας έτσι στην κατανόηση της συναπτικής φυσιολογίας των τοπικών κυκλωμάτων. Σκοπεύουμε να αποκαλύψουμε τον μοριακό μηχανισμό μέσω του οποίου μπορεί να προκύψουν αυτές οι αλλοιώσεις χρησιμοποιώντας τα μονά μεταλλάγματα Rac1 καθώς και διπλά μεταλλάγματα Rac1 / 3 που έχουμε δημιουργήσει. Επομένως, αναμένουμε ότι τα δεδομένα που θα προκύψουν μπορεί να ενισχύσουν την κατανόηση της δυσλειτουργίας των διάμεσων νευρώνων που παρατηρείται συχνά σε μοντέλα ζώων και σε κλινικές μελέτες. Εκτός από την καινοτόμο μεθοδολογία που θα χρησιμοποιήσουμε (ενέσεις με ιούς, *in utero* και *ex vivo* ηλεκτροδιάτρηση, ηλεκτροφυσιολογικά πειράματα) μια σημαντική νέα πτυχή του έργου θα είναι η αποκάλυψη των πρωτεϊνικών δικτύων που μεσολαβούν στη δράση των Racs, καθώς οι RhoGPTases είναι σημαντικοί διακυτταρικοί μεσολαβητές στην ανάπτυξη CIN. Συμπερασματικά, αυτά τα δεδομένα, δεν θα συμβάλουν μόνο με νέες πληροφορίες σχετικά με την ανάπτυξη των κυκλωμάτων του φλοιού, αλλά, σε συνδυασμό, θα παρέχουν πληροφορίες για ελλείψεις που αφορούν ένα συγκεκριμένο τύπο νευρώνων σε συγκεκριμένες νευροαναπτυξιακές ασθένειες

Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου

Οι διαταραχές του εγκεφάλου περιλαμβάνουν μια μεγάλη ποικιλία ασθενειών, μεταξύ των οποίων η επιληψία, η σχιζοφρένεια, οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού, η νόσος του Αλτσχάιμερ, η νόσος του Πάρκινσον και άλλες, έχουν πρωταρχικό ενδιαφέρον για δύο λόγους: Πρώτον, υπάρχει μια δραματική αύξηση του αριθμού των προσβεβλημένων ατόμων τα τελευταία χρόνια. Δεύτερον, υπάρχει περιορισμένη κατανόηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας και ως αποτέλεσμα, δεν υπάρχουν οριστικές θεραπείες. Για αυτούς τους λόγους, οι νευρολογικές και νευροψυχιατρικές διαταραχές θεωρούνται τεράστια απειλή για τη δημόσια υγεία και η αντιμετώπισή τους είναι ζωτικής σημασίας για την κοινωνία και την οικονομία. Κατά την τελευταία δεκαετία, εκτιμήθηκε η σημασία ενός συγκεκριμένου νευρωνικού πληθυσμού στη φυσιολογική εγκεφαλική λειτουργία, δηλαδή των ανασταλτικών νευρώνων που εκφράζουν το GABA και ως αποτέλεσμα συχνά αναφέρονται αυτές οι ασθένειες ως «Interneuropathies». Όλες αυτές οι διαταραχές χαρακτηρίζονται, ακόμη και σε προκλινικά στάδια, με μεταβολή στις δραστηριότητες του δικτύου και οι GABAεργικοί διάμεσοι νευρώνες θεωρούνται οι κύριοι ρυθμιστές της ισορροπίας στις δραστηριότητες αυτές. Ως εκ τούτου, έχει μεγάλη σημασία να παραχθεί μια μηχανιστική κατανόηση της συμβολής των νευρώνων αυτών σε συγκεκριμένες ασθένειες. Ο πρωταρχικός μας στόχος πρέπει επομένως να είναι να επεκτείνουμε την τρέχουσα κατανόησή μας στο πώς τα ειδικά ελλείμματα των διάμεσων νευρώνων συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία καθεμιάς από αυτές τις παθολογικές καταστάσεις. Τα γενετικά μοντέλα ποντικών που δημιουργήσαμε περιλαμβάνουν ισχυρούς φαινοτύπους ανεπάρκειας των νευρώνων αυτών, επομένως, είμαστε σε θέση να συμβάλουμε στον τομέα μελετώντας την ανάπτυξη του φλοιού σε κατάσταση ανεπάρκειας του νευρωνικού αυτού πληθυσμού. Τα δεδομένα μας δείχνουν ότι η μείωση της GABAεργικής αναστολής μεταβάλλει τις συναπτικές ιδιότητες και την πλαστικότητα, ενώ επιπλέον διαταράσσει τον συγχρονισμό των νευρωνικών δικτύων στον φλοιό των ενηλίκων. Στόχος μας είναι να αποσαφηνίσουμε τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται σε αναπτυξιακές ασθένειες νευρωνικής δυσλειτουργίας, ένα πεδίο στο οποίο η εμφάνιση νέων θεραπευτικών στόχων είναι απαραίτητη και επείγουσα.

Η σημασία της χρηματοδότησης

Η ομάδα μου είχε την τιμή να λάβει σημαντική επιχορήγηση από το ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. για την πρότασή μας σχετικά με τους διάμεσους νευρώνες του φλοιού. Αυτή η χρηματοδότηση είναι σημαντική όχι μόνο ως αναγνώριση της αξίας της έρευνάς μας, αλλά επίσης διότι ήρθε μετά από μια μακρά οικονομική κρίση που άφησε τη βασική έρευνα σχεδόν χωρίς χρηματοδότηση στην Ελλάδα. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. δεσμεύεται για πρώτη φορά να παρέχει χρηματοδότηση με συνεχή τρόπο με τακτικές προσκλήσεις υποβολής προτάσεων και θα συνεχίσει να είναι ανοιχτή χρηματοδότηση, με γνώμονα την επιστημονική περιέργεια.



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