



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: LncRNAs: Νέα γενιά βιοδεικτών για θεραπευτική στόχευση των καρκινικών βλαστικών κυττάρων

Επιστημονική Υπεύθυνη: Σταυρούλα Μπαριτάκη

Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος: CSCLncRNA

Επιστημονική Περιοχή: Επιστήμες Ζωής (Ιατρική και Επιστήμες Υγείας)

Φορέας Προέλευσης και Χώρα: Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ελλάδα

Φορέας Υποδοχής:, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Συνεργαζόμενος Φορέας: Center for Systems Biomedicine, University of California, Los Angeles (UCLA), USA

Ποσό Χρηματοδότησης: 180,000 ευρώ

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 29 μήνες

Σύνοψη Ερευνητικού Έργου

Η θεωρία του καρκινικού βλαστικού κυττάρου (ΚΒΚ) προτάθηκε πριν από τέσσερις δεκαετίες υποστηρίζοντας ότι η ανάπτυξη ενός κακοήθου όγκου, πυροδοτείται από μικρό αριθμό βλαστικών κυττάρων. Με την πάροδο των χρόνων έχει γίνει πλέον σαφές ότι ΚΒΚ περιέχονται στους περισσότερους συμπαγείς όγκους, και έχουν, κατά αποκλειστικότητα, ικανότητες πλαστικότητας, απεριόριστης αυτό-ανανέωσης, καρκινογέννεσης *in vivo* αλλά και ανάπτυξης αντοχής σε συμβατική χημειοθεραπεία (χημειοανθεκτικότητα). Για τους λόγους αυτούς, τα ΚΒΚ θεωρούνται από τους ειδικούς ως ιδανικοί θεραπευτικοί στόχοι στους περισσότερους συμπαγείς όγκους, εφόσον κατανοηθούν οι μοριακοί μηχανισμοί που ρυθμίζουν την παθοφυσιολογία τους. Ωστόσο, η ταυτοποίηση, ο μοριακός χαρακτηρισμός και η θεραπευτική τους στόχευση δεν είναι τόσο προφανείς λόγω της έλλειψης συγκεκριμένων και αξιόπιστων βιοδεικτών. Ως εκ τούτου, το πεδίο μελέτης των ΚΒΚ χρήζει ύψιστου επιστημονικού και ερευνητικού ενδιαφέροντος.

Το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα (PDAC) συγκαταλέγεται στους πιο θανατηφόρους τύπους κακοήθειας με 5ετή πρόγνωση μόλις 5%, ενώ αναμένεται να καταστεί η δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο μέχρι το 2030. Η επιθετικότητα του PDAC οφείλεται κυρίως στην υψηλή διηθητική ικανότητα του όγκου που οδηγεί γρήγορα σε μεταστάσεις και στην αντοχή του στη συμβατική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, ιδιότητες που αντιπροσωπεύουν τα ΚΒΚ. Συνεπώς, η συμπληρωματική αγωγή με παράγοντες καταστολής των ΚΒΚ, θα μπορούσε να αποβεί στρατηγικής σημασίας για την πρόληψη της υποτροπής και της μετάστασης αυτής της πολύ επιθετικής κακοήθειας.

Ο βραχυπρόθεσμος σκοπός της παρούσας ερευνητικής πρότασης είναι η ανάδειξη καινοτόμων μοριακών δεικτών (βιοδεικτών) της οικογένειας των μακρών μη-κωδικοποιητικών RNAs (lncRNAs) με καταλυτικό ρόλο, όχι μόνο στη βιωσιμότητα των παγκρεατικών ΚΒΚ, αλλά και στις λειτουργικές ιδιότητές τους, όπως η χημειοανθεκτικότητα. Ο απώτερος και μακροπρόθεσμος σκοπός της πρότασης μας είναι αυτές οι γενετικές υπογραφές (genetic signatures), χαρακτηριστικές των παγκρεατικών ΚΒΚ, να στοχοποιηθούν θεραπευτικά από συμβατικά ή νέα σκευάσματα, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο αριθμός των ΚΒΚ μέσα στον όγκο και ως εκ τούτου η επιθετικότητα και φτωχή πρόγνωση του PDAC.

Πρωτοτυπία του Ερευνητικού Έργου

Η πρότασή μας κινείται στο χώρο της Συστημικής Βιοιατρικής και καινοτομεί τόσο πειραματικά όσο και εννοιολογικά, προτείνοντας τα παγκρεατικά ΚΒΚ (ΠΚΒΚ) ένα νέο και πολλά υποσχόμενο θεραπευτικό στόχο στο PDAC. Παρά τις προσπάθειες μοριακού χαρακτηρισμού των ΚΒΚ, η μοριακή ανάλυση δεν έχει εξαντλήσει το εύρος των συνολικών μεταγράφων του ανθρώπινου γονιδιώματος σε κανέναν τύπο ΚΒΚ, συμπεριλαμβανομένων των ΠΚΒΚ. Η πρότασή μας πρωτοπορεί όσο αφορά το είδος και το εύρος της μοριακής ανάλυσης ενός νέου υποπληθυσμού ΠΚΒΚ, δίνοντας, για πρώτη φορά στην βιβλιογραφία των ΚΒΚ, ένα μαζικό πρότυπο έκφρασης lncRNAs σε ΠΚΒΚ. Δεδομένης της όλο και αυξανόμενης τελευταίας πληροφορίας για το κριτικό ρόλο συγκεκριμένων lncRNAs στην απορυθμισμένη γονιδιακή έκφραση στον καρκίνο, γίνεται φανερό ότι οποιαδήποτε εμπλοκή τους στη ρύθμιση της μοριακής σηματοδότησης των ιδιοτήτων των ΠΚΒΚ χρήζει ύψιστου ερευνητικού και θεραπευτικού ενδιαφέροντος. Συνοψίζοντας λοιπόν, η πρότασή μας καινοτομεί στη φαινοτυπική, μοριακή και λειτουργική ανάλυση ενός νέου υποπληθυσμού ΠΚΒΚ, αποσκοπώντας, σε πρώτη φάση, στην ταυτοποίηση lncRNAs με καταλυτικό ρόλο στις ιδιότητες των ΠΚΒΚ, με έμφαση στη χημειοανθεκτικότητά τους, και σε δεύτερη φάση, στην επιλεκτική θεραπευτική στόχευση αυτών των μορίων και κατ' επέκταση των ΠΚΒΚ.

Η πρότασή μας επίσης καινοτομεί πειραματικά. Το πειραματικό μας πρωτόκολλο περιλαμβάνει ένα συνδυασμό τεχνολογικά εξελιγμένων *in vitro* και *in vivo* προσεγγίσεων, όπως μελέτη των ιδιοτήτων των ΠΚΒΚ σε τριπλά διαγονιδιακά ή ανοσοκατεσταλμένα μοντέλα ποντικών. Επίσης μέσα από τη συνεργασία μας με τον εξωτερικό φορέα (Center for Systems Biomedicine, UCLA, USA) υπάρχει η δυνατότητα χρήσης συστημάτων τεχνολογικών πλατφορμών υψηλής απόδοσης (High Throughput technology platforms), όπως διάφορες πλατφόρμες omics (transcriptomics and proteomics), πλατφόρμες κυτταρικής μοντελοποίησης για παρακολούθηση κυτταρικών συμβάντων σε πραγματικό χρόνο, αλλά και ρομποτικά συστήματα υψηλής απόδοσης τα οποία επιτρέπουν το μαζικό έλεγχο και διαλογή βιολογικά ενεργών ουσιών με πιστοποιημένη φαρμακευτική δράση. Η τελευταία πλατφόρμα καθιστά την πρότασή μας ιδιαίτερα πρωτοποριακή όσο αφορά στο γρήγορο εντοπισμό διαθέσιμων φαρμακευτικών ουσιών που μπορούν να στοχεύσουν επιλεκτικά τον πληθυσμό μελέτης μας. Μακροπρόθεσμα, η αξιοποίηση των επαγόμενων αποτελεσμάτων αφορά τη πιθανή χρήση των ταυτοποιημένων lncRNAs ως νέοι, μεμονωμένοι ή συνδυαστικοί, θεραπευτικοί στόχοι για την διαχείριση των ΠΚΒΚ και την επαναευαισθητοποίηση του PDAC σε συμβατική χημειοθεραπεία.

Οι προσεγγίσεις αυτές ευελπιστούμε να συμβάλλουν στην παραγωγή νέας γνώσης στη διαχείριση επιθετικών καρκίνων όπως το PDAC και να ανοίξουν ένα νέο πεδίο έρευνας στη στόχευση των ΚΒΚ.

Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου

Παρά τις σύγχρονες επιθετικές μορφές θεραπείας, το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος αντιπροσωπεύει μία από τις πιο θανατηφόρες κακοήθειες με ομοιόμορφη θνησιμότητα και στα 2 γένη. Παράταύτα, στη βιβλιογραφία φέρεται ως ένας από τους λιγότερο μελετημένους καρκίνους. Ο σημαντικός ρόλος των ΠΚΒΚ έχει αναφερθεί όχι μόνο στην εκκίνηση και εξέλιξη του όγκου, αλλά και στην αντοχή του σε χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Δεδομένης της ετερογένειας που υπάρχει μέσα στους περισσότερους κακοήθεις όγκους, συμπεριλαμβανομένου του PDAC, η πιθανότητα να υπάρχουν παραπάνω από ένας τύπος ΚΒΚ, είναι σημαντική. Η πιθανότητα αυτή δυσχεραίνει τις προσπάθειες επιλεκτικής θεραπευτικής στόχευσης των ΚΒΚ, ενώ κάνει πιο επιτακτική την ανάγκη καλύτερου και εις βάθος φαινοτυπικού και μοριακού χαρακτηρισμού των υποπληθυσμών ΚΒΚ μέσα σ' έναν όγκο. Ως εκ τούτου, τα ΠΚΒΚ αποτελούν ένα σύγχρονο πεδίο έρευνας τόσο για την πρόληψη και θεραπεία του PDAC, όσο και για τη μείωση του υψηλού ιατροφαρμακευτικού κόστους των ασθενών, λόγω της ανεπιτυχούς φαρμακευτικής αγωγής.

Η παρούσα μελέτη προτείνει τη μοριακή ανάλυση ενός πρωτοαναφερόμενου PDAC υποπληθυσμού με χαρακτηριστικά ΚΒΚ, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στην έκφραση των lncRNAs. Τα lncRNAs θεωρούνται τα τελευταία χρόνια παράγοντες κλειδιά στην αποκωδικοποίηση της απορυθμισμένης μοριακής σηματοδότησης σε διάφορες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου. Η μελέτη μας είναι η πρώτη στο είδος που στοχεύει στη διασύνδεση της έκφρασης των lncRNAs με τη δατήρηση ή αναστολή των ιδιοτήτων των ΠΚΒΚ, με ειδικό βάρος στην αντοχή τους σε χημειοθεραπεία. Δεδομένης της αυξανόμενης συχνότητας εμφάνισης PDAC τα τελευταία χρόνια και της υψηλής θνησιμότητάς του παγκοσμίως, η ταυτοποίηση νέων ρυθμιστικών μονοπατιών και βιοδεικτών, όπως τα lncRNAs, που δύνανται να εμπλέκονται στη φυσιολογία των ΠΚΒΚ, είναι ύψιστης σημασίας σε θεωρητικό και ερευνητικό επιστημονικό επίπεδο. Τέλος, η κατανόηση των μηχανισμών καταστολής των ΠΚΒΚ με ενίσχυση σημάτων θανάτου μετά από παρεμβατική φαρμακευτική στόχευση των νέων βιοδεικτών, ανοίγει νέους ορίζοντες στην ανάπτυξη εφαρμοσμένων θεραπευτικών στρατηγικών για τη διαχείριση του PDAC και την αύξηση της αποτελεσματικότητας της συμβατικής χημειοθεραπείας.

Η σημασία της χρηματοδότησης

Η επιστροφή ενός επιστήμονα στην Ελλάδα, μετά από πολυετή και επιτυχημένη πορεία σε καταξιωμένα Ακαδημαϊκά Ιδρύματα του εξωτερικού, αποτελεί σίγουρα μία δύσκολη απόφαση σε επαγγελματικό και προσωπικό επίπεδο. Για τη δική μας κατηγορία επιστημόνων που τόλμησαν το μεγάλο βήμα, κάθε σοβαρή εθνική προσπάθεια υποστήριξης του ερευνητικού μας έργου στο νέο μας 'εθνικό' ξεκίνημα, αποτελεί σίγουρα μία ισχυρή δικαίωση της απόφασης επιστροφής και προσφοράς μας στο ερευνητικό και ακαδημαϊκό μέλλον της πατρίδας μας. Με ιδιαίτερο ενθουσιασμό επικροτώ την ίδρυση του Ελληνικού Ιδρύματος Έρευνας και Καινοτομίας (ΕΛΙΔΕΚ) και την προσφορά του στην ερευνητική στήριξη νέων και παλαιότερων επιστημόνων, σε καιρούς που η 'ερευνητική' επιβίωση παγκοσμίως είναι πιο δύσκολη από ποτέ. Ως αποδέκτες αυτής της προσφοράς, υποσχόμαστε ότι θα προσπαθήσουμε, μέσα από τους παρεχόμενους πόρους, να αξιοποιήσουμε στο μέγιστο το δυναμικό μας προκειμένου να αναδείξουμε την ικανότητα των Ελληνικών Ακαδημαϊκών Ιδρυμάτων να κάνουν πρωτότυπη και ανταγωνιστική έρευνα σε διεθνές επίπεδο.



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