

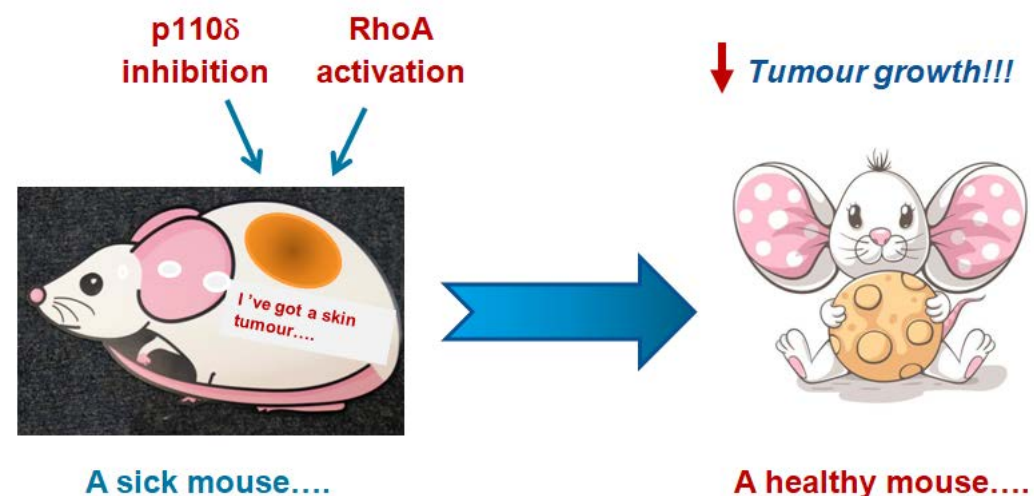


ΕΛΙΔΕΚ.
Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας & Καινοτομίας

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:

Διερευνώντας μία συνδυασμένη αντίθετη στόχευση της RhoA και της p110δ PI3K ως μία καινοτόμο προσέγγιση για τη θεραπεία του καρκίνου του δέρματος



Επιστημονική Υπεύθυνη: Ευαγγελία Παπακωσταντή

Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος: CROP MEN

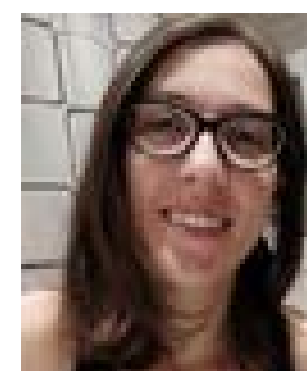
Επιστημονική Περιοχή: Επιστήμες Ζωής (Ιατρική και Επιστήμες Υγείας)

Φορέας Προέλευσης και Χώρα: Πανεπιστήμιο Κρήτης /Ελλάδα

Φορέας Υποδοχής: Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ποσό Χρηματοδότησης: 180.000 ευρώ

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 24 μήνες



Σύνοψη Ερευνητικού Έργου

Επιπλέον από τα καρκινικά κύτταρα που έχουν σημαντική συνεισφορά στην εξέλιξη του καρκίνου του δέρματος, τα ογκοσυσχετιζόμενα μακροφάγα (TAMs) αποτελούν το κύριο ανοσο-συστατικό του καρκινικού 'στρώματος', ωθούν την εξέλιξη των όγκων και σχετίζονται με κακή πρόγνωση. Επομένως, συνδυασμένες θεραπείες που θα στόχευαν μαζί τα καρκινικά κύτταρα και τα μακροφάγα έχουν θεωρηθεί ότι θα ήταν κλινικά ευεργετικές, παραμένουν όμως μία πρόκληση.

Πρόσφατα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι φαρμακολογική αναστολή της p110δ PI3K εμπόδισε σχεδόν πλήρως την αύξηση όγκων μαστού και τη μετάσταση και ανακαλύψαμε ότι η εντοπισμένη αδρανοποίηση της p110δ στα μακροφάγα μειώνει δραστικά τη στρατολόγηση των μακροφάγων στο περιβάλλον του όγκου, κάτι που ήταν αρκετό να προκαλέσει αναστολή της αύξησης του όγκου και της μετάστασης. Από προηγούμενη μελέτη μας προέκυψε επίσης ότι η ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη PTEN ρυθμίζεται από την GTPase RhoA τουλάχιστον στα καρκινικά εκείνα κύτταρα που η PTEN δεν είναι μεταλλαγμένη.

Στην προτεινόμενη μελέτη προχωράμε εμπρός ώστε να διερευνήσουμε την επίπτωση μιας διπλής αντίθετης στόχευσης, που θα προκαλέσει αύξηση της ενεργότητας της RhoA (και συνεπώς και της PTEN) στα καρκινικά κύτταρα των όγκων και αδρανοποίηση της p110δ στα μακροφάγα, στην εξέλιξη καρκίνων του δέρματος και στη μετάσταση.

Σ

υνολικά, οι επιστημονικοί στόχοι της παρούσας πρότασης είναι:

1. Να διερευνηθεί και να ταυτοποιηθεί *in vivo* ο λειτουργικός ρόλος της RhoA και της p110δ στους μηχανισμούς που αποτελούν τη βάση για την αύξηση των όγκων και τη μετάσταση στο μελάνωμα και στους μη-μελανωματικούς καρκίνους σε μοντέλα ποντικών.
2. Να αναδυθεί η αύξηση της ενεργότητας της RhoA ως μία καινοτόμος προσέγγιση που θα μπορούσε δυνητικά να προσφέρει θεραπεία σε όγκους που εκφράζουν χαμηλά επίπεδα p110δ.
3. Να εμπλουτισθεί η γνώση των θεμελιωδών μοριακών μηχανισμών που διέπουν τον καρκίνο του δέρματος και τη μετάσταση.

Τα αναμενόμενα αποτελέσματα θα αποκαλύψουν νέο καθοδηγητικό υλικό για την δημιουργία καινοτόμων και αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων του καρκίνου του δέρματος.

Πρωτοτυπία του Ερευνητικού Έργου

Η παθολογία του καρκίνου του δέρματος αποτελεί ένα πολύ περίπλοκο πεδίο έρευνας και η κατανόηση των σηματοδοτικών μονοπατιών που διέπουν την καρκινική αύξηση είναι κρίσιμης σημασίας. Επιπλέον, ενώ ο ρόλος των μακροφάγων στην εξέλιξη τόσο του μελανώματος όσο και των μη-μελανωματικών καρκίνων του δέρματος είναι ευρέως γνωστός, ο μηχανισμός μέσω του οποίου τα μακροφάγα στρατολογούνται στις θέσεις των όγκων παραμένει σε μεγάλο βαθμό ασαφής. **Μέχρι σήμερα, δεν έχει γίνει καμία έρευνα που να μελετά το ρόλο μιας διπλής στόχευσης, η οποία να γεφυρώνει τους σημαντικότερους θεραπευτικούς στόχους, τα καρκινικά κύτταρα των όγκων και τα μακροφάγα του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, στην ανάπτυξη και τη μετάσταση του καρκίνου του δέρματος.**

Στην προτεινόμενη μελέτη θα διερευνήσουμε εάν μία καινοτόμα θεραπευτική στρατηγική, η ενεργοποίηση της RhoA εντοπισμένα στον όγκο και η αναστολή της p110δ εντοπισμένα στα μακροφάγα αναχαιτίζει την αύξηση καρκίνων του δέρματος και τη μετάσταση. **Η ύπαρξη και επιβεβαίωση ενός τέτοιου μηχανισμού *in vivo* αναμένεται να φέρει την επανάσταση στην τρέχουσα γνώση, να ανοίξει νέους δρόμους στις θεραπευτικές προσεγγίσεις και να ηγηθεί στο δρόμο για την ανάπτυξη καινοτόμων φαρμάκων που θα στοχεύουν συγκεκριμένα μόρια και κυτταρικές λειτουργίες με αποτέλεσμα την παράταση της βιωσιμότητας των ασθενών με καρκίνο του δέρματος.**

Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου

Ο καρκίνος του δέρματος αποτελεί την πιο συχνή κακοήθεια και η συχνότητα του συνεχίζει να αυξάνει παρά τις πρωτοβουλίες της δημόσιας υγείας να ενθαρρύνουν τη χρήση αντηλιακής προστασίας. Ειδικά το μελάνωμα αποτελεί την πιο επιθετική μορφή καρκίνου με υψηλή τάση μετάστασης. Δυστυχώς, διάφορες στρατηγικές που εντοπίστηκαν μόνο στη προστασία από τη UV ακτινοβολία του ήλιου είχαν, στην καλύτερη περίπτωση, περιορισμένα αποτελέσματα στην αύξηση του μελανώματος και επιπλέον, οι συμβατικές συστηματικές θεραπείες για το μελάνωμα παραμένουν ανεπαρκείς. Η αυξημένη συχνότητα του μελανώματος και η πτωχή πρόγνωση σε προχωρημένα στάδια επιβάλλει την ανάπτυξη καινοτόμων προσεγγίσεων για την παρεμπόδιση του.

Το παρόν έργο υπόσχεται να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες γύρω από τη σαφέστερη κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν την εξέλιξη και τη μετάσταση καρκίνων του δέρματος καθώς και την ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Η διευκόλυνση της ανάπτυξης νέων θεραπειών και φαρμάκων που επιτυγχάνεται δουλεύοντας στο επίπεδο συνάντησης της βασικής και με την εφαρμοσμένη έρευνα προβλέπεται να συμβάλει σημαντικά στην βελτιστοποίηση της ποιότητας ζωής στο μέλλον. Το προτεινόμενο έργο αποτελεί θεμέλιο επιστήμης με στρατηγικό και βιομηχανικό ενδιαφέρον. Φιλοδοξούμε να κατορθώσουμε την υπέρβαση στο πεδίο της έρευνας του καρκίνου του δέρματος τόσο για το κοινωνικό-υγειονομικό όφελος όσο και για την αύξηση του ανταγωνιστικού δυναμικού της Βιοτεχνολογικής Βιομηχανίας. Επιπλέον, το παρόν έργο στοχεύει στο να μεταφέρει την βασική γνώση στο επίπεδο της εφαρμογής καθιστώντας εφικτή την πραγματική πρόοδο της βιοιατρικής επιστήμης.

Η σημασία της χρηματοδότησης

Η χρηματοδότηση του ερευνητικού μου έργου από το ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. μου έχει δώσει την ευκαιρία να αναπτύξω την ερευνητική μου δραστηριότητα. Συγκεκριμένα, μου έχει δώσει τη δυνατότητα να προσλάβω ερευνητές, να αναλάβω μία καίρια έρευνα έχοντας σημαντική οικονομική υποστήριξη, να συμμετέχω σε συνέδρια, το οποίο θα δώσει την ευκαιρία στα μέλη της ομάδας να γνωρίσουν άλλους ερευνητές στο πεδίο της κυτταρικής χρηματοδότησης από την ΡΙ3 κινάση και τον καρκίνο και πολύ περισσότερο, μου προσφέρει επιπλέον συνθήκες για να είμαι σημαντικά αποδοτική. Όλα τα παραπάνω σε συνδυασμό με το γεγονός ότι το ερευνητικό έργο είναι πραγματικά ενδιαφέρον θα μου προσφέρουν την δυνατότητα για δημοσιεύσεις σε επιστημονικά περιοδικά πρώτης γραμμής ανοίγοντας το δρόμο για μια πιο επιτυχημένη καριέρα τόσο για εμένα αλλά πολύ περισσότερο για τα μέλη της ομάδας.



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