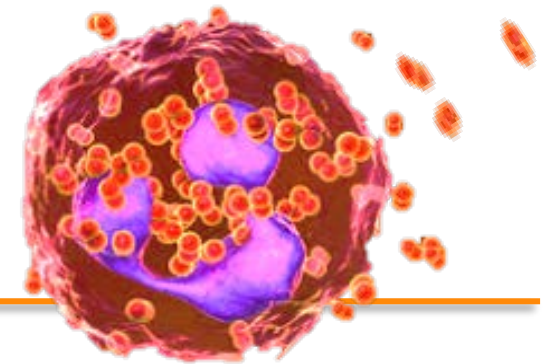




ΕΛΙΔΕΚ.
Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας & Καινοτομίας

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

Ενισχύοντας τις ευεργετικές ιδιότητες των ΚΝΣ μακροφάγων για την προαγωγή της επαναμυελίνωσης, ως μια πρωτότυπη θεραπευτική στρατηγική για την προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση.



Επιστημονική Υπεύθυνη: Lesley Probert, PhD

Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος: MacRepair

Επιστημονική Περιοχή: Επιστήμες Υγείας

Φορέας Προέλευσης και Χώρα: Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, Αθήνα, Ελλάδα

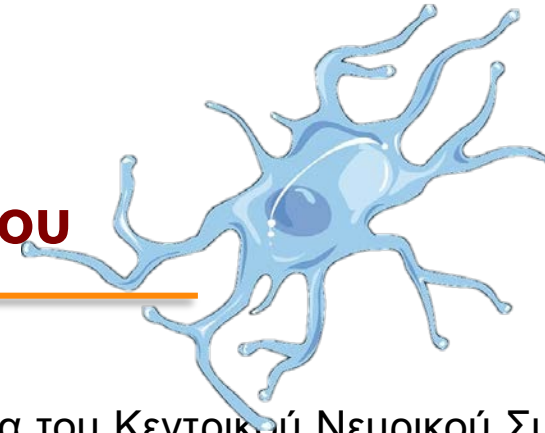
Συνεργαζόμενος Φορέας: Imperial College, London, UK
INmune Bio, La Jolla, CA, USA



Ποσό Χρηματοδότησης: 179.957,12 €

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 36 μήνες
(28/02/2020-27/02/2023)

Σύνοψη Ερευνητικού Έργου



Η Πολλαπλή Σκλήρυνση ή Σκλήρυνση κατά Πλάκας (ΣκΠ) είναι μια χρόνια ασθένεια του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) με αυτοάνοσα χαρακτηριστικά που προκαλεί απομυελίνωση και νευροεκφυλισμό. Στις περισσότερες περιπτώσεις η ασθένεια ξεκινάει με Υποτροπιάζουσα – Διαλείπουσα μορφή, όπου το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στο ΚΝΣ, και στην οποία δρουν αποτελεσματικά τα διαθέσιμα ανοσοτροποιοτικά φάρμακα. Ωστόσο, με το πέρασμα του χρόνου, μπορεί να εξελιχθεί στην Προϊούσα μορφή, όπου η νευρολογική βλάβη γίνεται μη αναστρέψιμη και δεν υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία. Η επαναμυελίνωση, ένας φυσιολογικός μηχανισμός επιδιόρθωσης του ΚΝΣ, αποτυγχάνει σταδιακά στη ΣκΠ και επομένως, είναι επιτακτική ανάγκη να βρεθούν νέες προσεγγίσεις για ενίσχυση της επαναμυελίνωσης και επιδιόρθωσης του ΚΝΣ, ως πιθανή θεραπεία για τη ΣκΠ.

Το **MacRepair** βασίζεται σε δύο σημαντικές νέες ανακαλύψεις για την απομυελίνωση του ΚΝΣ:

Πρώτον, τα φαγοκύτταρα του ΚΝΣ, η μικρογλοία και τα μακροφάγα, εμπλέκονται στη φαγοκυττάρωση και εκκαθάριση της κατεστραμμένης μυελίνης στις απομυελινωτικές εστίες, δρώντας ευεργετικά και ενισχύοντας την επαναμυελίνωση.

Δεύτερον, ο διαλυτός TNF, μια σημαντική προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνη, δρα ανασταλτικά στην επαναμυελίνωση και επομένως αποτελεί έναν πιθανό θεραπευτικό στόχο για τη ΣκΠ.

Στο MacRepair θα συνδυάσουμε καινοτόμες τεχνολογίες, όπως η χρήση διαγονιδικών ποντικών, προ-κλινικά μοντέλα της ΣκΠ, καινούργιους πιθανούς βιολογικούς φαρμακευτικούς παράγοντες που εισέρχονται στο ΚΝΣ, και single cell RNA sequencing από κύτταρα του εγκεφάλου για να επιτύχουμε τους παρακάτω στόχους:

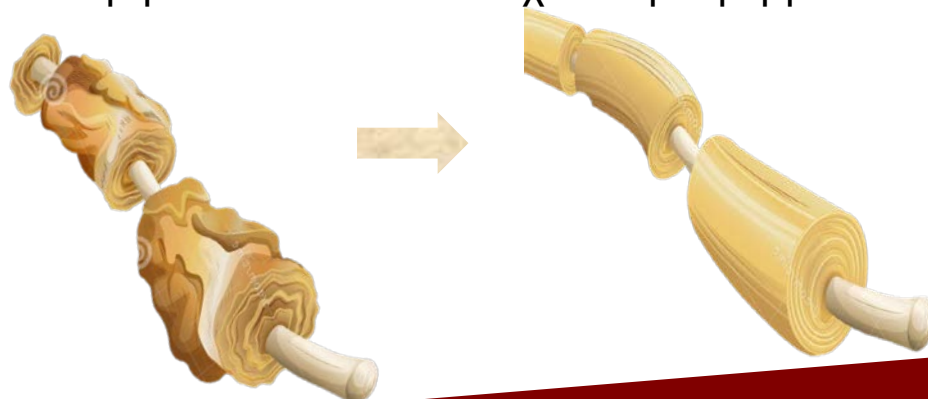
- Να κατανοήσουμε τη διαφορετική συνεισφορά της μικρογλοίας και των διηθούμενων μακροφάγων του ΚΝΣ στην απομυελίνωση και επαναμυελίνωση.
- Να προσδιορίσουμε τους βασικούς μοριακούς μηχανισμούς που μπορούν να ενισχύσουν τα ευεργετικά αντι-φλεγμονώδη σε σχέση με τα βλαβερά προ-φλεγμονώδη ΚΝΣ φαγοκύτταρα στις απομυελινωτικές εστίες.
- Να μελετήσουμε κυτταροειδικά στα μακροφάγα και τη μικρογλοία, τον ρόλο του μονοπατιού του διαλυτού TNF/TNF υποδοχέα 1 στην αποτυχία της επαναμυελίνωσης στη ΣκΠ.
- Να ταυτοποιήσουμε καινούργιους θεραπευτικούς στόχους για την ενίσχυση της επαναμυελίνωσης, μέσω της μικρογλοίας/μακροφάγων, ως νέα θεραπευτική προσέγγιση της ΠΣκΠ.

Πρωτοτυπία του Ερευνητικού Έργου

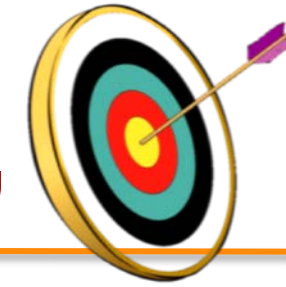
Οι τρέχουσες θεραπείες για τη ΣΚΠ μπορούν να αποτρέψουν τις υποτροπές, οι οποίες προκαλούνται από διείσδυση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στο ΚΝΣ, αλλά δεν είναι αποτελεσματικές στην πρόληψη του νευροεκφυλισμού που ξεκινά από την αρχή της νόσου και συσσωρεύεται με την πάροδο του χρόνου οδηγώντας σε μη αναστρέψιμη νευρολογική βλάβη και εγκεφαλική ατροφία. Έτσι, η κατανόηση των κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών του βασικού μηχανισμού επιδιόρθωσης του ΚΝΣ, που ονομάζεται επαναμυελίνωση, είναι το κλειδί για την ανάπτυξη νέων νευροπροστατευτικών και επανορθωτικών θεραπειών για χρήση καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της νόσου.

Η πρόσφατη ανακάλυψή μας ότι ένας νέος εκλεκτικός αναστολέας της προ-φλεγμονώδους διαλυτής κυτταροκίνης TNF (solTNF) διεισδύει στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και προάγει επαναμυελίνωση σε ένα πειραματικό μοντέλο της ΣΚΠ αυξάνοντας την ευεργετική δράση των μακροφάγων αποδεικνύει την ισχυρή ανασταλτική επίδραση της νευροφλεγμονής στη διαδικασία επαναμυελίνωσης. **Στο MacRepair θα μελετήσουμε την βασική υπόθεση ότι τα μακροφάγα του ΚΝΣ (συμπεριλαμβανομένων της μικρογλοίας και των μακροφάγων που εισέρχονται από τη περιφέρεια) είναι κεντρικοί παράγοντες στον προσδιορισμό του κατά πόσον οι απομυελινωμένοι άξονες θα γίνουν επαναμυελινωμένοι και επομένως θα προστατευτούν ή όχι κατά τη διάρκεια μιας απομυελινωτικής νόσου.** Προτείνουμε ότι ο solTNF, που παράγεται τοπικά στη φλεγμονή του ΚΝΣ, είναι άμεσα υπεύθυνος για τη μετατόπιση των μακροφάγων του ΚΝΣ από έναν ευεργετικό επιδιορθωτικό φαινότυπο σε μια επιβλαβή, προ-φλεγμονώδη μορφή, μέσω του υποδοχέα TNFR1, και ότι οι αναστολείς της σηματοδότησης solTNF/TNFR1 είναι συνεπώς υποσχόμενες αντιφλεγμονώδεις και νευροπροστατευτικές θεραπείες για χρήση σε όλους τους τύπους σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Στο παρόν έργο θα αναπτυχθούν νέα στελέχη διαγονιδιακών ποντικών για τους TNF υποδοχείς με σκοπό την διερεύνηση των διαφορικών συνεισφορών της μικρογλοίας και των περιφερειακών μακροφάγων στην απομυελίνωση και την επαναμυελίνωση. Θα μεταφερθεί εμπειρογνωμοσύνη για την ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης πυρήνων μεμονομένων κυττάρων απομονωμένων από απομυελινωτικές εστίες του εγκεφάλου στο ελληνικό εργαστήριο, και θα χρησιμοποιηθούν νέοι βιολογικοί παράγοντες με πιθανή φαρμακευτική δράση για να επιβεβαιωθεί ότι η αύξηση των ωφέλιμων επιδιορθωτικών μακροφάγων είναι αρκετή για την προώθηση της επαναμυελίνωσης, ανοίγοντας έτσι ένα ενδιαφέρον νέο πεδίο στο σχεδιασμό φαρμάκων για τη θεραπεία της ΣΚΠ.



Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου



Δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για την προϊούσα ΣκΠ. Από το 2020 υπάρχουν δεκατέσσερις εγκεκριμένες θεραπείες για τη θεραπεία υποτροπών στην Υποτροπιάζουσα – Διαλείπουσα μορφή, αλλά μόνο μία από αυτές (ocrelizumab) εμφανίζει οφέλη για την προϊούσα ΣκΠ και δεν έχει ακόμη εγκριθεί για χρήση στην Ελλάδα. Καμία από τις τρέχουσες θεραπείες δεν σταματά την εξέλιξη της νόσου. Η επαναμυελίνωση είναι ο πρωταρχικός μηχανισμός που θα μπορούσε να αποτρέψει ή να αντιστρέψει προϊούσα ΣκΠ με τη μεσολάβηση της νευροπροστασίας και της επιδιόρθωσης της μυελίνης, αλλά δεν υπάρχουν ακόμη φάρμακα που να το επιτυγχάνουν.

Οι στρατηγικές για την προώθηση της επαναμυελίνωσης είναι άκρως σημαντικές για την έρευνα που στοχεύει στην ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών για ΣκΠ, καθώς και για κλασικές νευροεκφυλιστικές ασθένειες, εγκεφαλικό τραύμα και εγκεφαλικά επεισόδια. Στο MacRepair επικεντρωνόμαστε στην κατανόηση των ρόλων των πληθυσμών μακροφάγων του ΚΝΣ σε αυτή τη διαδικασία, και ιδιαίτερα στον εντοπισμό των μοριακών μηχανισμών που ελέγχουν τη δημιουργία ωφέλιμων επιδιορθωτικών μακροφάγων έναντι επιβλαβών προφλεγμονωδών μακροφάγων. Τα αναμενόμενα αποτελέσματα είναι: (1) να αποδείξουμε ότι η επιλεκτική αναστολή του διαλυτού TNF ενισχύει την επαναμυελίνωση μέσω του ευεργετικού φαινοτύπου της μικρογλοίας/μακροφάγων του ΚΝΣ και είναι ως εκ τούτου, μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση για τη ΣκΠ, (2) να διακρίνουμε τον διακριτό ρόλο των περιφερειακών μακροφάγων και των μικρογλοϊών κυττάρων του ΚΝΣ στην επαναμυελίνωση, (3) να εντοπίσουμε νέους μοριακούς στόχους για την ενίσχυση της επαναμυελίνωσης, μέσω της ενίσχυσης της αντιφλεγμονώδους δράσης των ΚΝΣ μακροφάγων/μικρογλοίας.

Ο κοινωνικοοικονομικός αντίκτυπος της ΣκΠ στη Δύση είναι υψηλός. Η ΣκΠ είναι μια διά βίου ασθένεια που πλήττει περίπου 2,3 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, ξεκινώντας κυρίως από την ενηλικίωση. Η πλειονότητα (85%) των προσβεβλημένων ατόμων αναπτύσσει μια αργή και μη αναστρέψιμη προοδευτική νόσο που χαρακτηρίζεται από την αύξηση της απώλειας της κινητικότητας και τη γνωστική εξασθένηση, που οδηγεί σε σημαντικές κοινωνικές επιπτώσεις με υψηλό ατομικό και οικονομικό βάρος. Η ανακάλυψη φαρμακευτικών στόχων που θα προωθούσαν την επαναμυελίνωση του ΚΝΣ ως θεραπευτική προσέγγιση για τη ΣκΠ και πιθανώς και άλλες εκφυλιστικές παθήσεις του ΚΝΣ, αναμένεται να έχουν υψηλό αντίκτυπο στον τομέα της ανθρώπινης υγείας.

Η σημασία της χρηματοδότησης

- ✓ **Καινοτόμα έρευνα:** Μέσω του MacRepair αναμένεται να κατανοηθεί ο ρόλος των μακροφάγων και της μικρογλοίας στην επαναμυελίνωση, να μελετηθούν τα βασικά μονοπάτια που ευθύνονται για τη μετάπτωση από τον προ-φλεγμονώδη στον ευεργετικό φαινότυπό τους και τελικώς να ταυτοποιηθούν καινούργιοι θεραπευτικοί στόχοι για τη ΣκΠ.
- ✓ **Νέοι επιστήμονες:** Το πρόγραμμα είναι διεπιστημονικό και αξιοποιεί δύο προικισμένους νέους επιστήμονες, μια βιολόγο και έναν μηχανικό υπολογιστών/βιοπληροφορικό, των οποίων οι διδακτορικές διατριβές σχετίζονται με το MacRepair. Μέσω της έρευνας αυτής θα εκπαιδευτούν σε νέες επιστημονικές μεθοδολογίες και θα τους δοθεί η ευκαιρία να συνεργαστούν με διεθνούς επιπέδου ειδικούς, να μεταφέρουν στην Ελλάδα νέες εξειδικευμένες τεχνικές, και να προάγουν τις επιστημονικές ιδέες παγκοσμίως, σε συνέδρια και επιστημονικές δημοσιεύσεις.
- ✓ **Διεθνείς συνεργασίες:** Θα συνεργαστούμε με διεθνείς συνεργάτες που πρωτοπορούν στην ανάπτυξη φαρμάκων (INmuneBio, La Jolla, USA), καθώς και στο single nuclei RNA sequencing, και στη γονιδιακή ανάλυση (Imperial College Faculty of Medicine, London, UK).
- ✓ **Μεταφορά τεχνογνωσίας:** Το πρόγραμμα συμπεριλαμβάνει 1-2 επισκέψεις από ερευνητές του ΕΙΠ στο Imperial College London, όπου θα εκπαιδευτούν σε νέες μεθοδολογίες που αφορούν gene expression profiling από μακροφάγα/μικρογλοία απομυελινωτικών εστιών του εγκεφάλου, καθώς και στην ανάλυση των δεδομένων με νέες βιοπληροφορικές μέθοδους. Αυτή η τεχνογνωσία θα μεταφερθεί πίσω στο Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ για μελλοντικές έρευνες.



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