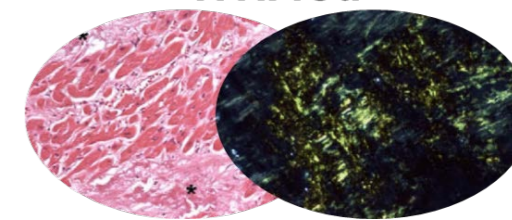




**ΕΛΙΔΕΚ.**  
Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας & Καινοτομίας

**Περιγραφή Χρηματοδοτούμενου Ερευνητικού Έργου**  
**2η Προκήρυξη Ερευνητικών Έργων ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. για την**  
**ενίσχυση Μεταδιδακτορικών Ερευνητών/τριών**

**ITHACa**



**Τίτλος Ερευνητικού Έργου:** Μελέτη της καρδιοτοξικότητας που επάγεται από τις ελαφριές αλυσίδες και τα αμυλοειδή. Συμμετοχή της δράσης του πρωτεασώματος.



**Επιστημονικός Υπεύθυνος:** Παναγιώτης Εφεντάκης

**Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος:** Μελέτη Καρδιομυοπάθειών προκαλούμενες από ελαφριές αλυσίδες και αμυλοειδή.

**Επιστημονική Περιοχή:** Βασική Έρευνα στη Καρδιολογία – Καρδιο-ογκολογία

**Φορέας Προέλευσης και Χώρα:** Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ελλάδα

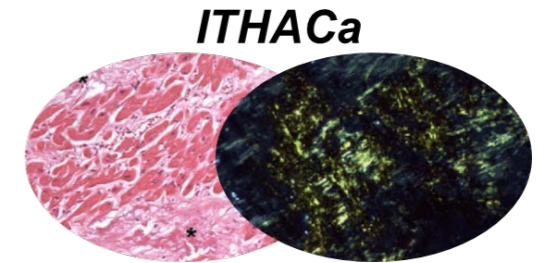
**Φορέας Υποδοχής:** Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

**Συνεργαζόμενος Φορέας:** -

**Ποσό Χρηματοδότησης:** 180.000 €

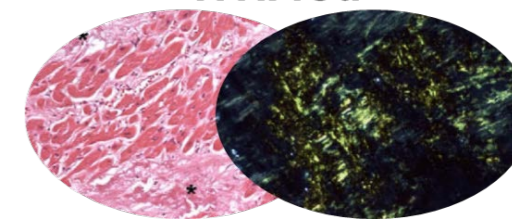
**Διάρκεια Χρηματοδότησης:** 36 μήνες

## Σύνοψη Ερευνητικού Έργου



Η συσχέτιση των αιματολογικών δυσκρασιών, όπως το πολλαπλό μύελωμα (ΠΜ) με την εκδήλωση καρδιακών επεισοδίων είναι σαφώς περιγεγραμμένη και αναγνωρισμένη στην κλινική πράξη. Η καρδιακή AL-αμυλοείδωση, αποτελεί το πιο απειλητικό για τη ζωή νόσημα που συσχετίζεται με τις αιματολογικές κακοήθειες και παραμένει μια σπάνια αλλά μη θεραπεύσιμη καρδιαγγειακή νοσηρότητα, η οποία ακολουθείται από μια κακή πρόγνωση στους ασθενείς. Εκτός από την καρδιακή AL-αμυλοείδωση, οι γαμμαπάθειες είναι επίσης αναδυόμενοι παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, προκαλώντας προοδευτική βλάβη στο μυοκάρδιο. Προ-κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ελαφριές αλυσίδες ανοσοσφαιρίνης (LCs) στην κυκλοφορία μπορούν να διαταράξουν την ομοιόσταση των καρδιομυοκυττάρων, μέσω διαταραχών στην μιτοχονδριακή και αυτοφαγοσωματική λειτουργία, ενώ η επίδραση των αμυλοειδών στα καρδιομυοκύτταρα παραμένει ελάχιστα διερευνημένη. Δεδομένου ότι τόσο η LC-επαγόμενη όσο και η αμυλοειδο-επαγόμενη καρδιοτοξικότητα είναι πρωτεοτοξικές οντότητες, η παρούσα πρόταση σκοπεύει να διερευνήσει τον μηχανισμό καρδιοτοξικότητας που προκαλείται από τις LCs και το μηχανισμό της επαγόμενης καρδιοτοξικότητας από αμυλοειδή σε απομονωμένα καρδιομυοκύτταρα, όσον αφορά την μοριακή σηματοδότηση και τον κυτταρικό εντοπισμό των πρωτεϊνών και των συμπλόκων αυτών. Και οι δύο *in vitro* προσεγγίσεις θα δώσουν έμφαση στο σύστημα ουμπικιτίνης-πρωτεασώματος. Η επίδραση της αντιστρεπτής και μη αντιστρεπτής αναστολής του πρωτεασώματος στον φαινότυπο των καρδιομυοκυττάρων υπό αγωγή με LCs και αμυλοειδή, θα μελετηθεί χρησιμοποιώντας κλινικά χρησιμοποιούμενους αναστολείς πρωτεασώματος (PIs). Τέλος θα επιδιώξουμε να καθιερώσουμε ένα νέο μοντέλο γαμμαπαθειών ως το πρώτο *in vivo* μοντέλο που μπορεί να προσομοιάσει την κλινική εικόνα των ασθενών. Επιπλέον με βάση τα *in vitro* αποτελέσματα, θα επιβεβαιώσουμε τους προαναφερθέντες μηχανισμούς καρδιοτοξικότητας και θα μελετήσουμε περαιτέρω την επίδραση της αντιστρεπτής και μη αντιστρεπτής αναστολής του πρωτεασώματος στον καρδιακό φαινότυπο των διαγονιδιακών μυών.

**ITHACa**



## Πρωτοτυπία του Ερευνητικού Έργου

Η έως σήμερα βασική και κλινική έρευνα σχετικά με τις επιδράσεις των γαμμαπαθειών, του ΠΜ καθώς και της AL-αμυλοείδωσης στο μυοκάρδιο βρίσκεται ακόμη σε αρχικά στάδια, με τις προαναφερθείσες παθολογικές οντότητες να εκδηλώνουν αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον (~ 500% αύξηση των δημοσιευμένων άρθρων σχετικά με την καρδιακή AL-αμυλοείδωση τα τελευταία 10 χρόνια, δεδομένα Pubmed). Από την άλλη πλευρά, οι δημοσιεύσεις για τις LCs και την καρδιοτοξικότητα που επάγεται από αμυλοειδή ινίδια είναι ελάχιστες. Είναι εντυπωσιακό ότι δεν υπάρχουν επί του παρόντος δημοσιεύσεις σχετικά με τη συμμετοχή του πρωτεασώματος στην καρδιοτοξικότητα που επάγεται από τις LCs ή καρδιοτοξικότητα από αμυλοειδή ινίδια. Επομένως, η τρέχουσα πρόταση παρέχει μια σύγχρονη και καινοτόμο εικόνα για την απόκριση των καρδιομυοκυττάρων στις κυκλοφορούσες ελαφριές αλυσίδες ανοσοσφαιρίνης και στα συσσωματώματα αμυλοειδών. Επιπλέον, η βασική έρευνα στερείται ικανοποιητικών in vivo μοντέλων τα οποία να προσομοιάζουν την κλινική εικόνα των ασθενών με AL-αμυλοείδωση, πολλαπλό μύελωμα ή μονοκλωνική γαμμαπάθεια. Η παρούσα πρόταση στοχεύει στην διερεύνηση των διαγονιδιακών μυών LysM-Cre-IL-6<sup>OE/+</sup>, ενός in vivo μοντέλου με υπερέκφραση IL-6 στα LysM<sup>+</sup>λεμφοκύτταρα, ως ένα νέο αξιόπιστο μοντέλο μυός με πολυκλωνική γαμμαπάθεια. Συμπερασματικά, η παρούσα πρόταση στοχεύει στην διερεύνηση του μηχανισμού τοξικότητας των LCs και των αμυλοειδών στη καρδιά, με έμφαση στην ενεργότητα του πρωτεασώματος, με σκοπό την ανακάλυψη νέων στόχων για θεραπεία των ασθενών με MGUS-επαγόμενα καρδιαγγειακά συμβάματα ή AL-αμυλοείδωση.

## Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου

Η παρούσα πρόταση σκοπεύει στην ανακάλυψη

- Του μηχανισμού της LCs-επαγόμενης και αμυλοειδο-επαγόμενης καρδιοτοξικότητας όσον αφορά την μοριακή σηματοδότηση και τον πρωτεϊνικό εντοπισμό των LCs και των αμυλοειδών στα καρδιομυοκύτταρα. Και οι δύο άξονες των in vitro πειραμάτων θα επικεντρωθούν στην ενεργότητα του πρωτεασώματος και στο σύστημα ουμπικουιλίνης-πρωτεασώματος. Βάσει αυτού του συστήματος θα δοκιμαστούν οι κλινικά χρησιμοποιούμενοι αναστολείς πρωτεασώματος ως πιθανές θεραπευτικές προσεγγίσεις στην διαχείριση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων από τις πραναφερθείσες αιματολογικές δυσκρασίες.
- Ενός μεταφραστικού in vivo μοντέλο γαμμαπαθειών το οποίο θα προσομοιάζει τα κλινικά δεδομένα στο οποίο θα γίνει λεπτομερής διερεύνηση της καρδιακής λειτουργίας και της μοριακής σηματοδότησης με σκοπό την επαλήθευση των δεδομένων από τα in vitro πειράματα

## Η σημασία της χρηματοδότησης

Η πρόταση αυτή θα διευκρινίσει σε βάθος τη συμβολή του πρωτεασώματος στην καρδιοτοξικότητα που προκαλείται από τα LCs και τα αμυλοειδή ινίδια in vivo και vitro και θα την ορίσει ως βασικό μεσολαβητή όλων των μέχρι τώρα γνωστών επαγόμενων καταρρακτών σηματοδότησης. Στη συνέχεια, η δραστηριότητα πρωτεασώματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη ως διαγνωστικός δείκτης για την ευαισθησία των ασθενών που πάσχουν από MGUS, MM και / ή AL-καρδιακή αμυλοείδωση σε καρδιακά συμβάματα και μπορεί να αποτελέσει έναν αξιόπιστο δείκτη πριν από την έναρξη της θεραπείας με PIs. Επίσης η πρόταση αυτή θα παρέχει τη βάση για την ανακάλυψη νέων στόχων που μπορούν να εκμεταλλευθούν για την ανακάλυψη νέων φαρμάκων για την θεραπεία της AL-αμυλοείδωσης.



**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)