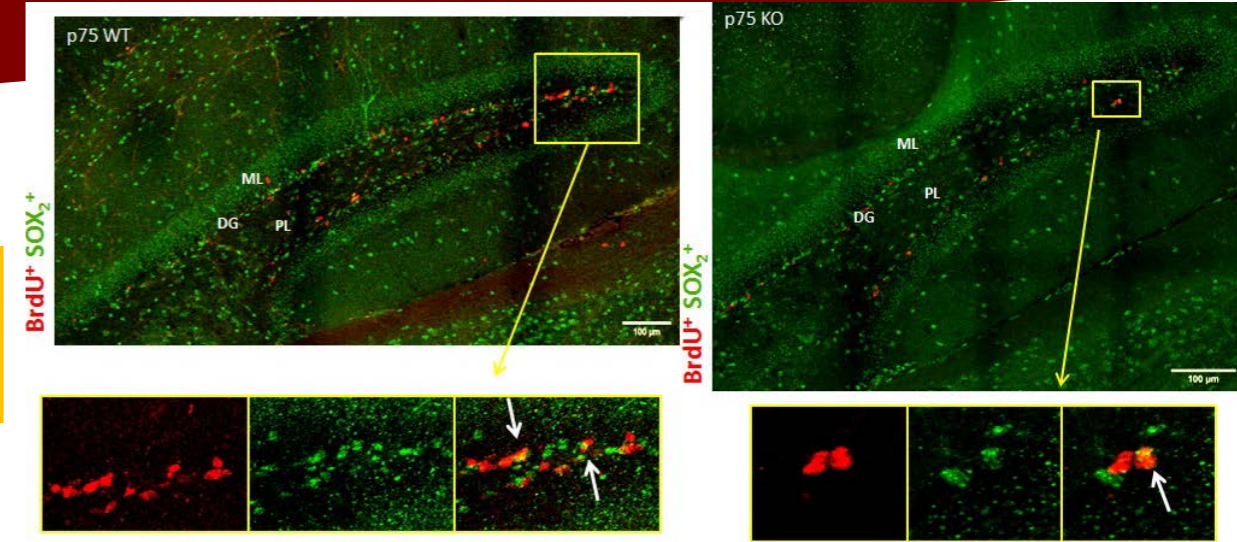




**ΕΛΙΔΕΚ.**  
Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας & Καινοτομίας

**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**

Ανοσοϊστοχημική χρώση με ειδικούς βιοδείκτες πολλαπλασιασμού νευρικών βλαστικών κυττάρων στην οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου ενήλικων μυών, φυσιολογικών και ελλειματικών για τον υποδοχέα p75.



**Τίτλος Ερευνητικού Έργου:** Προσδιορισμός του ρόλου του παν-νευροτροφικού υποδοχέα p75 στην ενήλικη νευρογένεση του ιπποκάμπου, ως νέα θεραπευτική προσέγγιση στη Νόσο Αλτςχάιμερ

**Επιστημονικός Υπεύθυνος:** Ιωάννης Χαραλαμπόπουλος

**Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος:** Η γέννηση νέων νευρικών κυττάρων στον ενήλικο εγκέφαλο ως μια νέα πιθανή θεραπεία στην Νόσο Αλτςχάιμερ

**Επιστημονική Περιοχή:** Επιστήμες Υγείας – Βιοϊατρική Έρευνα

**Φορέας Προέλευσης και Χώρα:** Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης Ελλάδα

**Φορέας Υποδοχής:** Πανεπιστήμιο Κρήτης

**Συνεργαζόμενος Φορέας:**

Καθηγητής Carlos F. Ibáñez (Ινστιτούτο Καρολίνσκα, Σουηδία & Εθνικό Πανεπιστήμιο Σινγκαπούρης)  
Δρ Ιωάννης Σωτηρόπουλος (Ινστιτούτο Νευροεπιστημών, Πανεπιστήμιο του Μίνιο, Πορτογαλία)



Επιστημονικός Υπεύθυνος:  
Ιωάννης Χαραλαμπόπουλος  
Αναπλ. Καθ. Φαρμακολογίας



Υποψήφια Διδάκτωρ:  
Παπαδοπούλου Μαριάννα  
Βιολόγος- Νευροεπιστήμονας

**Ποσό Χρηματοδότησης:** 180.000

**Διάρκεια Χρηματοδότησης:** 36 μήνες

## Σύνοψη Ερευνητικού Έργου

Η Νόσος Αλτςχάιμερ (NA) χαρακτηρίζεται από αυξημένα ποσοστά αποπτωτικού νευρωνικού θανάτου και ταυτόχρονα από μειωμένα επίπεδα νευρογένεσης στον ιππόκαμπο του ενήλικου εγκεφάλου, δύο κρίσιμα γεγονότα κατά την εμφάνιση κι εξέλιξη της ασθένειας. Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα έχουν αναδείξει ως στόχο θεραπευτικής προσέγγισης την αύξηση των επιπέδων νευρογένεσης στον ιππόκαμπο και την μείωση του κυτταρικού θανάτου, μέσω της δράσης του υποδοχέα νευροτροφινών p75 (p75NTR). Το ερευνητικό μας έργο εστιάζει στην εξέταση κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών που διαμεσολαβούνται από τον p75NTR στην ενήλικη νευρογένεση της οδοντωτής έλικας του ιπποκάμπου τρωκτικών, αλλά και του ρόλου του υποδοχέα σε ανθρώπινα νευρικά κύτταρα που προέρχονται από ασθενείς με NA. Η ανακάλυψη και ο ακριβής προσδιορισμός των μονοπατιών σηματοδότησης που επάγονται μετά την ενεργοποίηση του υποδοχέα στα νευρικά βλαστικά κύτταρα θα αποτελέσουν αντικείμενο μελέτης ώστε να στοχεύσουμε στην ενδογενή ικανότητα νευρογένεσης και αποκατάστασης της νευρικής απώλειας, με απώτερο σκοπό την ανάπτυξη θεραπειών κατά της παθολογίας της NA. Για το σκοπό αυτό, πρόκειται να ελεγχθούν p75NTR-διαγονιδιακές σειρές μυών, όπου θα προσδιοριστούν τα επίπεδα νευρογένεσης με ανοσοκυτταροχημικές μεθόδους και με συμπεριφορικές μελέτες. Επιπλέον, πρόκειται να απομονωθούν, καλλιεργηθούν και μελετηθούν νευρικά βλαστοκύτταρα από ενήλικο ιστό, ενώ η δημιουργία συγκεκριμένων σημειακών μεταλλάξεων στον υποδοχέα θα καθορίσει τις ακριβείς οδούς σηματοδότησης που εμπλέκονται στη δράση του. Τέλος, με την χρήση ανθρώπινων επαγόμενων πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων από ασθενείς με NA, θα ελέγξουμε τον ρόλο του υποδοχέα στην εξέλιξη της νόσου σε ανθρώπινα νευρικά κύτταρα, ώστε να καταστεί δυνατός ο έλεγχος νέων θεραπειών σε ανθρώπινο ιστό.

## Πρωτοτυπία του Ερευνητικού Έργου

Ο ιππόκαμπος, περιοχή του εγκεφάλου εξόχως κρίσιμη στις λειτουργίες μάθησης και μνήμης, είναι ιδιαίτερα ευάλωτος κατά τα πρώτα στάδια της ΝΑ. Αρκετές μελέτες, έχουν δείξει ότι η αλλοιωμένη νευρογένεση στον ιππόκαμπο ενηλίκων, αντιπροσωπεύει ένα πρώιμο κρίσιμο γεγονός κατά τη εξέλιξη της ΝΑ. Πέρα λοιπόν των άλλων χαρακτηριστικών που συναντώνται στη ΝΑ (όπως η εναπόθεση β-αμυλοειδούς και πρωτεΐνης Tau ή η νευροφλεγμονή) κι αποτελούν ήδη φαρμακολογικούς στόχους, η αύξηση της νευρογένεσης και η αποκατάσταση της νευρικής απώλειας δύναται να βελτιώσει τα γνωσιακά ελλείμματα και την απώλεια μνήμης. Προκειμένου να ενισχύσουμε την ενδογενή νευρογένεση, προτείνουμε τον γενετικό χαρακτηρισμό και την αποκρυπτογράφηση των πολλαπλών οδών μεταγωγής σήματος μέσω του υποδοχέα p75NTR, σε νευρικά βλαστικά κύτταρα του ενήλικου εγκεφάλου. Η μελέτη μας κυμαίνεται από την *in vivo* ανίχνευση της νευρογένεσης των ενηλίκων σε διαγονιδιακά *p75KO/knock-in* μοντέλα μυών σε συνδυασμό με ζωϊκά μοντέλα της ΝΑ (εξαρτώμενα από την Αβ και tau πρωτεΐνη), έως την *in vitro* μελέτη σε τρισδιάστατες καλλιέργειες ανθρώπινων νευρικών κυττάρων προερχόμενα από κύτταρα ασθενών με ΝΑ. Εφόσον αποκαλύψουμε συγκεκριμένα στοιχεία του μηχανισμού σηματοδότησης του υποδοχέα p75NTR που είναι σημαντικά για τη μοίρα των νευρικών βλαστικών κυττάρων, θα διερευνήσουμε την νευροαναγεννητική/νευροπροστατευτική ικανότητα συνθετικών μορίων-αγωνιστών του υποδοχέα με επιθυμητές φαρμακολογικές ιδιότητες, στοχεύοντας στην ανάπτυξη καινοτόμων θεραπειών. Επιπρόσθετα, η τρισδιάστατη συνκαλλιέργεια των βλαστικών κι ώριμων νευρικών και γλοιακών κυττάρων, προερχόμενα από μύες ή ασθενείς με ΝΑ, και η εξαρτώμενη από τον p75NTR διαχείρισή τους, θα παρέχει μια πλατφόρμα για τη επιτυχή επιλογή νέων φαρμάκων.

## Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου

Η πρόσφατη ανακάλυψη της ενδογενούς ικανότητας νευρογένεσης στον ενήλικο εγκέφαλο ανοίγει νέες ερευνητικές οδούς και θεραπευτικές ευκαιρίες για την αντιμετώπιση νευρολογικών ασθενειών και διαταραχών. Στην βιολογική διαδικασία της νευροαναγέννησης, αλλά ταυτόχρονα και στις κυτταρικές δυσλειτουργίες της νευροεκφύλισης, σημαντικό ρόλο κατέχει ο υποδοχέας νευροτροφινών, p75NTR. Επομένως, γίνεται εμφανές ότι η λεπτομερής χαρτογράφηση των ιδιοτήτων του υποδοχέα p75NTR θα μπορούσε να προσφέρει ένα σημαντικό θεραπευτικό πλεονέκτημα μέσω του ελέγχου της νευρογένεσης του ιπποκάμπου και των σχετικών γνωστικών λειτουργιών. Δεδομένου ότι μόρια όπως οι νευροτροφίνες και ο υποδοχέας τους, p75NTR, εμπλέκονται έντονα τόσο στις νευροπροστατευτικές όσο και στις αναγεννητικές διεργασίες, νέες συνθετικές ενώσεις που μιμούνται αυτούς τους ενδογενείς τροφικούς παράγοντες και επιλεκτικά ενεργοποιούν οδούς σηματοδότησης του p75NTR, ενώ παράλληλα έχουν κι επιθυμητές φαρμακολογικές ιδιότητες, προσφέρουν πολύτιμα θεραπευτικά εργαλεία για τη ίαση νευρολογικών διαταραχών, όπως η Νόσος Αλτςχάιμερ. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης θα παρέχουν τη βάση για καινοτόμες θεραπευτικές προσεγγίσεις έναντι νευροεκφυλιστικών ασθενειών, βασιζόμενα στην φαρμακολογική ενεργοποίηση του πολλαπλασιασμού των ενήλικων νευρικών βλαστοκυττάρων. Επιπλέον, η έρευνά μας θα δημιουργήσει τη βάση για την ανάπτυξη μιας μηχανο-βιολογικής πλατφόρμας για τη ορθή επιλογή νέων φαρμάκων σε νευρωνικά δίκτυα από ανθρώπινα βλαστικά κύτταρα που θα προσομοιάζουν νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως η Νόσος Αλτςχάιμερ.

Τέλος, το ερευνητικό μας πρόγραμμα προσφέρει ευκαιρίες εκπαίδευσης κι εξειδίκευσης σε τεχνολογίες αιχμής όπως η φαρμακολογία των νευρικών βλαστικών κυττάρων, καθώς και ενίσχυσης των διεπιστημονικών συνεργασιών, ενισχύοντας την παραγωγή νέας καινοτόμου γνώσης.

## Η σημασία της χρηματοδότησης

Η χρηματοδότηση του ερευνητικού μας έργου αποτελεί βασική και κινητήριο δύναμη για την διεκπεραίωση των πειραματικών μας μελετών και την ανάπτυξη θεραπευτικών εργαλείων. Η στήριξη και η χρηματοδότηση του ΕΛΙΔΕΚ θα αποτελέσει αρωγό των προσπαθειών μας, με πολλαπλά οφέλη στην εκπαίδευση κι εξειδίκευση νέων επιστημόνων, στην διασύνδεση της εγχώριας επιστημονικής κοινότητας με σημαντικά ερευνητικά ιδρύματα του εξωτερικού, και κυρίως, στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών σχημάτων και τεχνολογιών που δύναται να βελτιώσουν την μακροπρόθεσμη αντιμετώπιση νευρολογικών νόσων, όπως η Νόσος Αλτςχάιμερ. Η σημασία της παρούσας χρηματοδότησης είναι εξόχως σημαντική γιατί ωφελεί το νέο επιστημονικό δυναμικό και το Ελληνικό Πανεπιστήμιο, αλλά και το σύνολο της κοινωνίας μέσω της βελτίωσης υγειονομικών και οικονομικών δυνατοτήτων της.



**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)