



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:

Εγκέφαλος και αίμα: Τα αιμοπετάλια ως ρυθμιστές των νευροβλαστικών κυττάρων μέσα στις νευρογεννητικές φωλιές, μετά από νευροεκφύλιση και κατά την επαναμυελίνωση

Επιστημονικός Υπεύθυνος:

Ηλίας Καζάνης

Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος:

Αιμοπετάλια και νευρικά βλαστικά κύτταρα

Επιστημονική Περιοχή:

Επιστήμες ζωής (ιατρική και επιστήμες υγείας)

Φορέας Προέλευσης και Χώρα:

Πανεπιστήμιο Πατρών, Ελλάδα

Φορέας Υποδοχής:

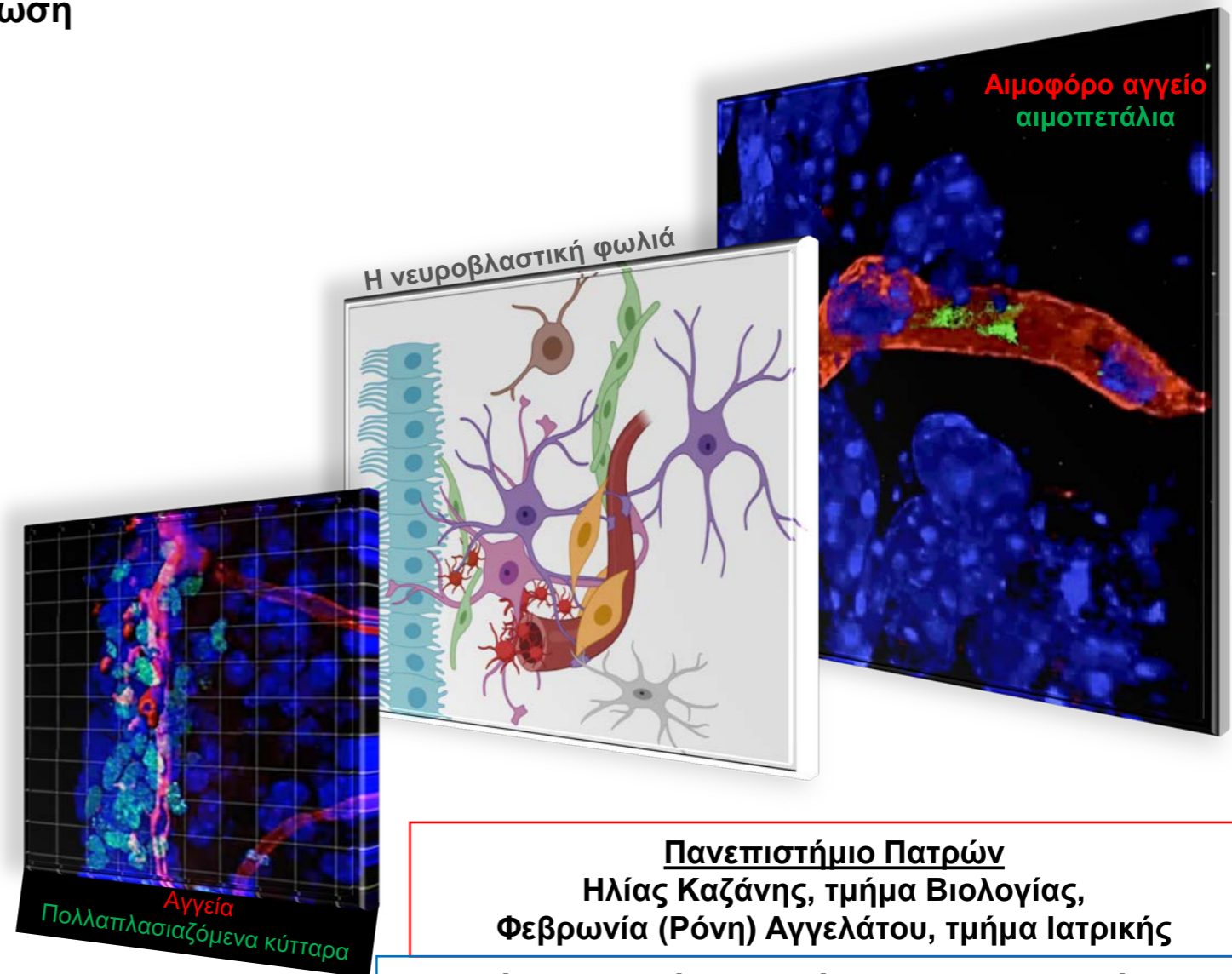
Τμήματα Βιολογίας και Ιατρικής

Συνεργαζόμενος Φορέας:

Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας, Κρήτη

Ιστοσελίδα προβολής του Έργου

<https://www.researchgate.net/project/From-blood-to-brain-Platelets-as-novel-regulators-of-brain-stem-cells-in-their-niches-in-neurodegeneration-and-in-remyelination>



Πανεπιστήμιο Πατρών
Ηλίας Καζάνης, τμήμα Βιολογίας,
Φεβρωνία (Ρόνη) Αγγελάτου, τμήμα Ιατρικής

Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας (IMBB)
Δόμνα Καραγωγέως,

Ποσό Χρηματοδότησης: €180000

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 36 μήνες

Σύνοψη Ερευνητικού Έργου

Ποικίλοι πληθυσμοί νευρικών βλαστικών και προγονικών κυττάρων επιβιώνουν στον ενήλικο εγκέφαλο των τρωκτικών και των πρωτεύοντων (περιλαμβανομένου του ανθρώπινου), όπως *bona fide* νευρικά βλαστικά κύτταρα (NBK), νευροβλάστες και ολιγοδενδρογλοιακά προγονικά κύτταρα (ΟΠΚ).

Σε απόκριση στον τραυματισμό, νεαρά κύτταρα γεννώνται σε βλαστοκυτταρικές φωλιές ή τοπικά στο παρέγχυμα και στη συνέχεια στρατολογούνται στις περιοχές της βλάβης, ένα φαινόμενο που παρατηρείται ακόμα και στον γερασμένο εγκέφαλο του ανθρώπου. Παρόλα αυτά, τόσο η δική μας δουλειά, όσο και αυτή άλλων ερευνητών, έχει αποκαλύψει πως **η συνεισφορά των NBK στην αναγέννηση είναι υποδεέστερη του αναμενόμενου** λόγω χωροχρονικών περιορισμών της απόκρισης τους μέσα στις φωλιές καθώς και λόγω της αυξημένης αποτυχίας των νέων κυττάρων να επιβιώσουν και να ωριμάσουν στις περιοχές στόχους.

Επομένως, η αναγνώριση ενδογενών παραγόντων του εγκεφάλου που ρυθμίζουν την ενεργοποίηση και επιβίωση των NBK και των απογόνων τους αποτελεί έναν σημαντικό στόχο στην προσπάθεια σχεδιασμού καινούριες κυτταρικές θεραπείες, ανεξαρτήτως της πηγής των βλαστικών κυττάρων (ενδογενή ιστο-ειδικά, εμβρυϊκά, επαγώμενα).

Η υπόθεση εργασίας μας είναι πως τα αιμοπετάλια αποτελούν έναν νέο-ανακαλυφθέντα ενδογενή παράγοντα ελέγχου της κυτταρογεννητικής ικανότητας των NBK και των ΟΠΚ και προτείνουμε τη διερεύνηση αυτής της υπόθεσης με τη χρήση ενός εύρους πειραμάτων με διαγονιδιακά ζώα και μοντέλα νευροεκφυλιστικών ασθενειών, καθώς και μέσω κυτταρικών καλλιεργειών. Επιπλέον, θα διερευνήσουμε το μοριακό υπόβαθρο του ενδοθηλίου που βρίσκεται μέσα στη νευροβλαστική φωλιά με στόχο την επισήμανση των μοριακών μονοπατιών που διαμεσολαβούν την αλληλεπίδραση NBK και αιμοφόρων αγγείων. Στοχεύουμε στην παρουσίαση πειραματικών αποδείξεων πως τα αιμοπετάλια αποτελούν έναν σημαντικό ρυθμιστή της ενδογενούς απόκρισης των NBK σε ποικίλα νευροεκφυλιστικά επεισόδια και να εντοπίσουμε τους μοριακούς μηχανισμούς που ελέγχουν αυτήν τους τη δράση.

Πρωτοτυπία του Ερευνητικού Έργου

Τα αιμοπετάλια (ΑΠΤΛ) περιέχουν τρία αποθηκευτικά οργανίδια (α & β κοκκία, λυσοσώματα) τα οποία φέρουν ένα εύρος μορίων όπως χυμοκίνες, κυτταροκίνες, αυξητικούς παράγοντες, μόρια RNA και μικρο-σωματίδια. Επομένως, μπορούν να εκτελέσουν πολλές λειτουργίες πέραν της αιμόστασης. Τα ενεργοποιημένα ΑΠΤΛ συμμετέχουν στην προσέλκυση και τη διαπίδυση των λεμφοκυττάρων, καθώς και στη φλεγμονώδη αντίδραση των ενδοθηλιακών και μικρογλοιακών κυττάρων, δηλαδή του ενδογενούς αμυντικού συστήματος του εγκεφάλου. Επιπλέον, η έγχυση ΑΠΤΛ ή παραγόντων των ΑΠΤΛ στις πλάγιες κοιλίες του εγκεφάλου έχει βρεθεί να προάγει τη νευρογένεση και την αγγειογένεση σε πειραματικά μοντέλα εγκεφαλικής ισχαιμίας.

Σε αυτήν τη δράση θα διερευνήσουμε για πρώτη φορά **τις ενδογενείς αναγεννητικές ιδιότητες των αιμοπεταλίων σε σχέση με τα ενήλικα Νευρικά Βλαστοκύτταρα (NBK) του εγκεφάλου.**

Αυτό θα το πετύχουμε συνδυάζοντας **τρεις κύριες πειραματικές προσεγγίσεις:** α) τη χρήση ζωικών μοντέλων νευροεκφύλισης (που προσομοιάζουν πτυχές της νόσου του Parkinson) ακαι απομυελίνωσης (προσομοιάζοντας πτυχές της σκλήρυνσης κατά πλάκας). β) Τη χρήση διαγονιδιακών μυών (ευγενική παραχώρηση του Δρ. Cedric Ghevaert, πανεπιστήμιο του Cambridge, ΗΒ) που πάσχουν από θρομβοκυτταροπενία (χαμηλά επίπεδα κυκλοφορόντων ΑΠΤΛ). γ) Τη διερεύνηση του μοριακού υπόβαθρου της αλληλεπίδρασης μεταξύ αιμοπεταλίων/ ενδοθηλίου/ NBK με τη χρήση ανάλυσης μεταγραφώματος.

Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου

Οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες και οι τραυματισμοί του νευρικού συστήματος επηρεάζουν ανθρώπους όλων των ηλικιών, από τα βρέφη (π.χ. εγκεφαλική παράλυση ή λευκοδυστροφίες), μέχρι νεαρά ή μεσήλικα άτομα (π.χ. σκλήρυνση κατά πλάκας, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις), μέχρι τους ηλικιωμένους (π.χ. νόσος Alzheimer και Parkinson). Η οικονομική επιβάρυνση των ασθενών, των φροντιστών τους, αλλά και των κρατικών οικονομικών, είναι τεράστια. Επομένως, ακόμα και μικρές θετικές εξελίξεις προς την κατεύθυνση της θεραπείας, της κλινικής διαχείρισης και της ελάφρυνσης των συμπτωμάτων μπορούν να επιφέρουν σημαντικό όφελος. **Σε αυτήν τη δράση θα εισφέρουμε μία ξεκάθαρη απάντηση ως προς το αν τα αιμοπετάλια αποτελούν χρήσιμο θεραπευτικό στόχο στην αναγεννητική ιατρική και θα οδηγήσει στον εντοπισμό κομβικών μηχανισμών μέσω των οποίων η αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα NBK μπορεί να τροποποιηθεί. Τα αιμοπετάλια είναι ένας κυτταρικός τύπος που υπάρχει σε αφθονία και μπορεί να συλλεγεί με ευκολία από την κυκλοφορία του αίματος. Επιπλέον, φαίνεται να μην επηρεάζονται σε νευροεκφυλιστικές καταστάσεις και η παραγωγή τους διατηρείται σε υψηλά επίπεδα ακόμα και σε μεγάλες ηλικίες. Επομένως, αποτελούν ένα εξαιρετικό εργαλείο για αυτόλογες κυτταρικές θεραπείες σε μεγάλο εύρος νευροπαθολογικών καταστάσεων, το οποίο μπορεί να έχει κλινική εφαρμογή σε μικρό χρονικό ορίζοντα και με περιορισμένο κόστος.**

Η σημασία αυτής της δουλειάς, στον τομέα της βιο-ιατρικής έρευνας, έγκειται και σε δύο ακόμη πιθανές μελλοντικές προσεγγίσεις:

α) Τα αιμοπετάλια μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μία νέα οδός χορήγησης μορίων τα οποία να στοχεύουν τα NBK, μία κατεύθυνση που ευνοείται από την πρόοδο στον τομέα της παραγωγής τεχνητών αιμοπεταλίων (biopharma).

β) Η παραγόμενη πληροφορία θα είναι χρήσιμη και σε άλλα συστήματα ενήλικων βλαστοκυττάρων.

Η σημασία της χρηματοδότησης

ΕΡΕΥΝΑ- ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ- ΕΡΓΑΣΙΑ & ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Η χρηματοδότηση της βασικής και προκλινικής έρευνας στην Ελλάδα είναι περιορισμένη, ενώ ταυτόχρονα, η διασφάλιση διεθνούς χρηματοδότησης απαιτεί την υποβολή πολύ ώριμων προτάσεων.

Η χρηματοδότηση από το ΕΛΙΔΕΚ επιτρέπει την ανάπτυξη της ερευνητικής μας δραστηριότητας προς ελπιδοφόρες κατευθύνσεις, οι οποίες όμως είναι κοστοβόρες και αυξάνει την πιθανότητα εύρεσης επόμενης χρηματοδότησης.

Αυτό το πρόγραμμα θα ενδυναμώσει και θα στηρίξει τη συνεργασία, σε ένα πεδίο που βρίσκεται στην αιχμή της βιοιατρικής έρευνας, μεταξύ τριών διαφορετικών ερευνητικών ομάδων και δύο εδραιωμένων ιδρυμάτων της Ελλάδας.

Σημαντικό είναι επίσης πως θα υποστηριχθεί η εκπαίδευση δύο υποψηφίων διδασκτόρων και θα προσφέρει εργασία και περαιτέρω εκπαίδευση σε δύο μετα-διδάκτορες.



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