



ΕΛΙΔΕΚ.
Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας & Καινοτομίας

Περιγραφή Χρηματοδοτούμενου Ερευνητικού Έργου
2η Προκήρυξη Ερευνητικών Έργων ΕΛΙΔΕΚ. για την
ενίσχυση Μεταδιδακτορικών Ερευνητών/τριών

Τίτλος Ερευνητικού Έργου: Διερεύνηση των μεταβολικών αποκλίσεων των Τ ρυθμιστικών κυττάρων στην αυτοανοσία για θεραπευτική στόχευση

Επιστημονικός/ή Υπεύθυνος/η: Αλισσάφη Θέμις

Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος: Ο μεταβολισμός των Τ ρυθμιστικών κυττάρων ως πιθανός θεραπευτικός στόχος για τα αυτοάνοσα νοσήματα

Επιστημονική Περιοχή: ΕΠ3

Φορέας Προέλευσης και Χώρα: Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, Ελλάδα

Φορέας Υποδοχής: Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

Συνεργαζόμενος Φορέας: Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης



Ποσό Χρηματοδότησης: 180.000 ευρώ

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 36 μήνες

Σύνοψη Ερευνητικού Έργου

Τα αυτοάνοσα νοσήματα (ΑΝ), είναι χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες που εμφανίζονται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται και καταστρέφει τα δικά του κύτταρα. Αποτελούν την κύρια αιτία χρόνιων ασθενειών και επηρεάζουν την υγεία του 5-8 % του ανθρώπινου πληθυσμού. Οι σύγχρονες θεραπείες μειώνουν μόνο τα συμπτώματα των νοσημάτων αυτών χωρίς ωστόσο να τα καταστέλλουν. Επιπρόσθετα, παρά την συνεχώς αυξανόμενη γνώση μας για τις κυτταρικές και μοριακές διαδικασίες που ενέχονται στην παθογένεια των ΑΝ, οι πιο αποτελεσματικοί στόχοι για ανοσοθεραπεία παραμένουν άγνωστοι. Η ανάγκη για ανακάλυψη νέων θεραπευτικών στόχων γίνεται ακόμα πιο επιτακτική, καθώς τα ποσοστά των αυτοάνοσων εκδηλώσεων εκτοξεύτηκαν με την χρήση της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο. Στο παρελθόν, η ομάδα μας έχει δείξει ότι τα Τ ρυθμιστικά κύτταρα (Τρυθ) είναι απαραίτητα για την επαγωγή της ανοσολογικής ανοχής έναντι εαυτού και ότι τα ΑΝ εκδηλώνονται γιατί τα κύτταρα αυτά δεν καταφέρνουν να καταστείλουν τις ανεξέλεγκτες αυτοάνοσες αποκρίσεις. Ωστόσο, οι παθολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε αυτή την δυσλειτουργία των Τρυθ κυττάρων παραμένουν ανεξερεύνητοι. Τα προκαταρκτικά μας αποτελέσματα υποδηλώνουν σημαντικές μεταβολές στην μιτοχονδριακή λειτουργία και την ανοσο-κατασταλτική δράση των Τρυθ κυττάρων τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ασθενείς με ΑΝ. Βασιζόμενοι στην εκτενή εμπειρία μας στο πεδίο των Τρυθ κυττάρων στα ΑΝ και τον καρκίνο, το AutoReg προτείνει να: 1) ενσωματώσει την μεταβολική και πρωτεομική ανάλυση, με την μιτοχονδριακή δράση των Τρυθ κυττάρων, ώστε να δημιουργήσει την υπογραφή του AutoReg, με σκοπό την ανακάλυψη νέων θεραπευτικών στόχων, 2) στοχεύσει τις υπογραφές του AutoReg προκειμένου να αποκαταστήσει την λειτουργία των Τρυθ, μέσω καινοτόμων διαγονιδιακών πειραματικών μοντέλων και γονιδιωματικής τροποποίησης και 3) παρέχει μια μεταφραστική χροιά μέσω της πιστοποίησης των υπογραφών του AutoReg σε ασθενείς με ΑΝ. Εν κατακλείδι, η διαφώτιση των κυτταρικών και μοριακών μονοπατιών που οδηγούν στην δυσλειτουργία των Τρυθ στα ΑΝ θα οδηγήσει σε νέες κλινικές θεραπείες για την καταπολέμηση αυτών των ολέθριων ασθενειών.

Πρωτοτυπία του Ερευνητικού Έργου

Τα Αυτοάνοσα Νοσήματα (ΑΝ) αποτελούν μια ετερογενή ομάδα χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων. Αν και υπάρχουν πλέον αρκετές θεραπευτικές επιλογές, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν ανταποκρίνονται σε αυτές τις θεραπείες. Επιπρόσθετα παρά την αυξανόμενη γνώση μας για τους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς που ενέχονται στην ανάπτυξη ΑΝ, οι πιο αποτελεσματικοί στόχοι για την ανοσοθεραπεία παραμένουν άγνωστοι. Συνεπώς, ο σχεδιασμός νέων θεραπευτικών πρωτοκόλλων μέσω της καταστολής της φλεγμονής και της ανάπτυξης ανοσολογικής ανοχής είναι αναγκαίος. Η ανοσολογική ανοχή είναι μια φυσιολογική διαδικασία απαραίτητη για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων έναντι αντιγόνων εαυτού, μόλαταύτα, ένα μεγάλο ποσοστό ανθρώπων αναπτύσσει ΑΝ. Συνεπώς, η κατανόηση των μονοπατιών της ανοσολογικής ανοχής θα οδηγήσει σε νέες ανακαλύψεις για την θεραπεία της αυτοανοσίας. Ανάμεσα στους πολλαπλούς μηχανισμούς ανοσολογικής ανοχής, η επιτήρηση και καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος από τα Foxp3⁺CD25⁺CD4⁺ T ρυθμιστικά κύτταρα κατέχει αναντικατάστατη θέση όπως αποδεικνύει το γεγονός ότι η έλλειψή τους οδηγεί σε αυθόρμητη ανάπτυξη ΑΝ. Αυτός ο κεντρικός ρόλος των T ρυθμιστικών κυττάρων έχει ωθήσει στην διερεύνηση τους σαν θεραπευτικό στόχο στα ΑΝ, ωστόσο η εφαρμογή τέτοιων θεραπειών στην κλινική πράξη παρεμποδίστηκε από την έλλειψη της κατανόησης των μηχανισμών δράσης των T ρυθμιστικών κυττάρων.

Τα προκαταρκτικά μας αποτελέσματα δείχνουν ότι κατά την διάρκεια των αυτοάνοσων εκδηλώσεων τα T ρυθμιστικά κύτταρα δεν λειτουργούν επαρκώς, με αποτέλεσμα να μην κατορθώνουν να αντισταθμίζουν την φλεγμονή. **Εντούτοις, οι μηχανισμοί που οδηγούν στην δυσλειτουργία των T ρυθμιστικών κυττάρων στην αυτοανοσία παραμένουν αδιευκρίνιστοι.** Πρόσφατα, το ξεχωριστό μεταβολικό προφίλ των T ρυθμιστικών κυττάρων κέντρισε έντονο ενδιαφέρον για τον έλεγχο της λειτουργίας τους. **Ωστόσο, αν το αυτοάνοσο περιβάλλον είναι ικανό να μεταβάλλει την μεταβολική τους δράση και πως αυτό μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη της νόσου είναι ακόμα άγνωστο. Η διερεύνηση και στόχευση των μηχανισμών που οδηγούν στην δυσλειτουργία των T ρυθμιστικών κυττάρων στην αυτοανοσία, θα ανοίξει το δρόμο για πολλά υποσχόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις.**

Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου

Τα Αυτοάνοσα Νοσήματα (ΑΝ) επηρεάζουν περίπου 40 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, το οποίο μεταφράζεται σε συνολικό κόστος πολλαπλών δισεκατομμυρίων ευρώ για την φαρμακευτική και κλινική περίθαλψη καθώς και απώλεια εργασιακής παραγωγικότητας. Βασιζόμενοι σε αυτά τα νούμερα, η κοινωνική επίδραση η οποία απορρέει από δράσεις οι οποίες ερευνούν νέους θεραπευτικούς στόχους για τα ΑΝ είναι τεράστια. Η αγορά των γλεγγμονοδών νοσημάτων αποτελεί μια από τις ταχύτερα αναπτυσσόμενες περιοχές της φαρμακευτικής βιομηχανίας. Αν και οι βιολογικοί παράγοντες οι οποίοι στοχεύουν την ανοσολογική απόκριση έχουν αντικαταστήσει τις γενικευμένες ανοσοκατασταλτικές στρατηγικές στην αντιμετώπιση των ΑΝ, μια σημαντική μερίδα ασθενών δεν ανταποκρίνονται σε αυτούς. Συνεπώς υπάρχει ένα έντονο ενδιαφέρον στην διερεύνηση νέων στρατηγικών οι οποίες θα παρέχουν μακροχρόνια κατασταλτική δράση της ασθένειας. Το ερευνητικό πρόγραμμα AutoReg έχει σαν όραμα του την διεύρυνση της γνώσης μας πέραν του σύγχρονου, χρησιμοποιώντας πρωτοποριακές προσεγγίσεις προκειμένου να παρέχει μια περιεκτική ανάλυση των μηχανισμών δυσλειτουργίας των Τ ρυθμιστικών κυττάρων, οι οποίοι οδηγούν στην αυτοανοσία και αποτελούν κύριο εμπόδιο στον σχεδιασμό αποτελεσματικών ανοσοθεραπειών. Τα αποτελέσματά μας αναμένεται να χαράξουν νέους δρόμους για την ανάπτυξη πρωτοκόλλων τα οποία ερευνούν το ρόλο των Τ ρυθμιστικών κυττάρων στην θεραπεία της αυτοανοσίας καθώς και άλλων ασθενειών που έχουν ως κοινό παράγοντα την διαταραγμένη ανοσολογική ανοχή. Βασιζόμενοι στα ενθαρρυντικά αποτελέσματά μας τα οποία αποκαλύπτουν ότι οι σημαντικές αλλαγές στην μεταβολική δράση των Τ ρυθμιστικών σε πειραματικά μοντέλα και ασθενείς επηρεάζουν την ανάπτυξη των ΑΝ, προτείνουμε την στόχευση των μιτοχονδρίων των Τ ρυθμιστικών κυττάρων ως πιθανή θεραπεία των ΑΝ. Επιπρόσθετα, το πρόγραμμα AutoReg, θα δημιουργήσει καινοτόμα εργαλεία για α) την αποκατάσταση της μιτοχονδριακής δράσης των Τ ρυθμιστικών κυττάρων όπως η δημιουργία διαγονιδιακών πειραματικών μοντέλων αιχμής.

Η σημασία της χρηματοδότησης

Η παρούσα ερευνητική πρόταση εκπληρώνει το όραμα μου ως επιστήμονα, καθώς μου παρέχει τη δυνατότητα να συνδυάσω τις δεξιότητές μου στους βασικούς μηχανισμούς ανοσολογικής ρύθμισης, προκειμένου να διερευνήσω την συμμετοχή τους στην ανάπτυξη AN και την μετάφρασή τους στην κλινική πράξη ως πιθανούς θεραπευτικούς στόχους. Καθώς βρίσκομαι στα πρώιμα στάδια της ερευνητικής καριέρας μου, το πρόγραμμα AutoReg θα μου παρέχει την απαραίτητη χρηματοδότηση για ένα επιτυχημένο ξεκίνημα και θα μου δώσει την ευκαιρία να επιτύχω τους επιστημονικούς μου στόχους που θα οδηγήσουν στην ερευνητική μου ανεξαρτησία στο πεδίο της ανοσολογίας. Επιπρόσθετα, τα δεδομένα τα οποία θα παραχθούν από το πρόγραμμα AutoReg είναι πιθανό να ανοίξουν ευκαιρίες για νέες αιτήσεις προς χρηματοδότηση από εθνικές ή διεθνείς πηγές χρηματοδότησης. Το παρόν ερευνητικό έργο θα χρησιμοποιήσει, βελτιώσει και αναπτύξει τεχνολογίες αιχμής και θα διαχειριστεί ανθρώπινα δείγματα με μια προσέγγιση Ιατρικής Συστημάτων, η οποία αποτελεί πολύ σχετική περιοχή για χτίσιμο νέων καριερών.



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