



ΕΛΙΔΕΚ.
Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας & Καινοτομίας

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

Τίτλος Ερευνητικού Έργου: Ο ρόλος της πρωτεΐνης RhoA του ενδοθηλίου στην καρκινική μετάσταση

Επιστημονικός/ή Υπεύθυνος/η: Κωνσταντίνος Μικέλης

Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος: Ο ρόλος της RhoA στη μετάσταση

Επιστημονική Περιοχή: ΕΠ3 Επιστήμες Ζωής

Φορέας Προέλευσης και Χώρα: Πανεπιστήμιο Texas Tech University Health Sciences Center, Η.Π.Α.

Φορέας Υποδοχής: Πανεπιστήμιο Πατρών

Συνεργαζόμενος Φορέας: N/A

Ιστοσελίδα προβολής του Έργου (αν υφίσταται): N/A

Ποσό Χρηματοδότησης: €180.000

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 36 μήνες

Σύνοψη Ερευνητικού Έργου

Οι μεταστάσεις, δηλαδή η μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων από τον αρχικό όγκο σε διάφορα όργανα, αποτελούν τη σημαντικότερη αιτία θανάτου σε ασθενείς με καρκίνο. Κατά τη διάρκεια των μεταστάσεων τα καρκινικά κύτταρα πρέπει να διαπεράσουν τη μονοστοιβάδα των ενδοθηλιακών κυττάρων, τόσο κατά την είσοδο, όσο και κατά την έξοδό τους από τα αγγεία. Σε πολλά είδη καρκίνου έχει παρατηρηθεί αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας στα όργανα-στόχους για μετάσταση, πριν από την έλευση των καρκινικών κυττάρων στα όργανα αυτά. Εδώ στοχεύουμε να ανιχνεύσουμε πώς τα καρκινικά κύτταρα επηρεάζουν την ενδοθηλιακή μονοστοιβάδα στα όργανα-στόχους για μετάσταση, διευκολύνοντας την πραγματοποίησή της. Από προηγούμενα αποτελέσματά μας, γνωρίζουμε ότι η μικρή GTPάση RhoA των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι ρυθμιστής της αγγειακής διαπερατότητας και έχουμε δεδομένα που υποστηρίζουν ότι τα καρκινικά κύτταρα ενεργοποιούν την ενδοθηλιακή RhoA, επιτυγχάνοντας τη μετανάστευσή τους. Εδώ προτείνουμε: α) Να ερευνήσουμε το ρόλο της ενδοθηλιακής RhoA στην μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων, ως αποτέλεσμα της αναστολής της ενδοθηλιακής RhoA με συστήματα συγκαλλιέργειας *in vitro* και γενετικά τροποποιημένους μύες και τη χρήση αναστολέων του μονοπατιού της RhoA *in vivo*, και β) να ανιχνεύσουμε εάν το μονοπάτι της RhoA ενεργοποιείται στο ενδοθήλιο των οργάνων-στόχους για μετάσταση. Η ανάλυση των κυττάρων που προσλαμβάνουν εξωκυτταρικά κυστίδια σε μεταγραφικό και πρωτεομικό επίπεδο θα αποκαλύψει πιθανό ρόλο της ενδοθηλιακής RhoA στα πρώιμα μεταστατικά στάδια, καθώς και άλλους πιθανούς ρυθμιστές. Στόχος της πρότασης είναι να αναστείλει τη μετάσταση στον καρκίνο.

Πρωτοτυπία του Ερευνητικού Έργου

Στο συγκεκριμένο ερευνητικό έργο προτείνουμε μια εκτεταμένη ανάλυση των επαγόμενων από τα καρκινικά κύτταρα ρυθμιστών που ενεργοποιούν την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης RhoA στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Προτείνουμε και θα μελετήσουμε παρακρινείς ρυθμιστές και το ρόλο της κυτταρικής επαφής που χρησιμοποιούν τα καρκινικά κύτταρα για αυτήν την ενεργοποίηση, και το αποτέλεσμα που επιφέρει στα καρκινικά κύτταρα *in vitro* και *in vivo* και τελικά στη μεταστατική τους ικανότητα. Η δημιουργία μυών με επαγόμενη από ταμοξιφένη αναστολή της έκφρασης της RhoA στο ενδοθήλιο αναμένεται να μας δώσει αξιόπιστα αποτελέσματα στα ζώα. Τέλος, προτείνουμε να διευκρινίσουμε το αποτέλεσμα των εξωκυτταρικών κυστιδίων που επάγονται από τον όγκο στην ενεργοποίηση της RhoA του ενδοθηλίου μέσω τεχνικών σε *in vitro* και *in vivo* επίπεδα.

Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν φαρμακολογικές θεραπείες για τις μεταστάσεις στον καρκίνο. Βάσει των μέχρι στιγμής αποτελεσμάτων μας, και εφόσον τα προτεινόμενα πειράματα επιβεβαιώσουν την υπόθεσή μας, το μπλοκάρισμα το μοριακού μονοπατιού της RhoA στο ενδοθήλιο με φαρμακευτικές προσεγγίσεις θα μπορούσε να δώσει αποτελεσματικές θεραπείες για τις μεταστάσεις σε διάφορα είδη καρκίνου.

Η σημασία της χρηματοδότησης

Αυτό το φιλόδοξο ερευνητικό έργο δε θα ήταν δυνατό χωρίς τη χρηματοδότηση από το ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ.. Η χρηματοδότηση αυτή από το ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την ανάπτυξη του ερευνητικού μου προγράμματος στην Ελλάδα.



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