



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: Διαβήτης τύπου 2 επάγει πνευμονική και ηπατική ίνωση μέσω μεταβολισμού φωσfolιπιδίων και μεταβολισμού μικροβίων

Επιστημονική Υπεύθυνη: Ελεάννα Καφφέ

Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος: Διαβήτης τύπου 2 εμπλέκεται στην ανάπτυξη πνευμονικής και ηπατικής ίνωσης με το να αλλάζει το μεταβολισμό λιπιδίων και των μικροβίων

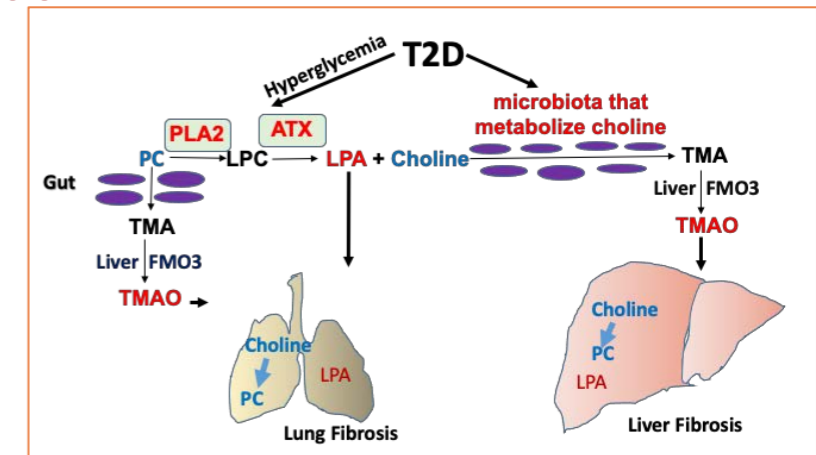
Επιστημονική Περιοχή: Παθοφυσιολογία

Φορέας Προέλευσης και Χώρα: ΕΛΙΔΕΚ, Ελλάδα

Φορέας Υποδοχής: Ερευνητικό Ινστιτούτο Φλέμινγκ

Συνεργαζόμενος Φορέας: Πανεπιστήμιο Yale

**Ιστοσελίδα προβολής του Έργου
(αν υφίσταται):**



Ποσό Χρηματοδότησης: 180.000

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 3 χρόνια

Σύνοψη Ερευνητικού Έργου

Οι ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣΗ) ή ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (ΙΠΙ) έχουν συχνά σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΔΤ2). Οι πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες και οι συστηματικές ανασκοπήσεις δείχνουν ότι ο διαβήτης είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για πνευμονική δυσλειτουργία σε ασθενείς με ΙΠΙ και προοδευτική ηπατική νόσο. Ωστόσο, οι μηχανισμοί στους οποίους βασίζονται αυτές οι εντυπωσιακές συσχετίσεις παραμένουν άγνωστοι. Αυτό είναι ένα πολύ σημαντικό ζήτημα που πρέπει να εξεταστεί δεδομένου ότι ο διαβήτης είναι μια ταχέως αναπτυσσόμενη επιδημία σε βιομηχανικές χώρες. Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο η μεταβολική αναδιαμόρφωση που εμφανίζεται στον διαβήτη μπορεί να επηρεάσει την έναρξη και εξέλιξη της ίνωσης θα αποκαλύψει νέες προληπτικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις που θα μπορούσαν να μειώσουν τον κίνδυνο ίνωσης ή να σταματήσουν την πρόοδό τους σε θανατηφόρο τελικό στάδιο πνευμονικής και ηπατικής νόσου. Εδώ υποθέτουμε ότι η υπεργλυκαιμία του ΔΤ2 προσδίδει αυξημένο κίνδυνο προοδευτικής ίνωσης του ήπατος και των πνευμόνων μέσω αλλοιώσεων του μεταβολισμού των φωσφολιπιδίων και των μικροβίων. Συγκεκριμένα, θα εξετάσουμε εάν ο διαβήτης προκαλεί μεταβολές στον μεταβολισμό φωσφολιπιδίων και σε συγκεκριμένα μικρόβια που εμπλέκονται στην ηπατική και πνευμονική ίνωση χρησιμοποιώντας γενετικά ζωικά μοντέλα. Ο πρώτος στόχος μας είναι να εξετάσουμε ποιες μεταβολικές αλλοιώσεις του διαβήτη είναι υπεύθυνες για την επαγωγή ηπατικής και πνευμονικής ίνωσης. Ο δεύτερος στόχος μας είναι να εξετάσουμε εάν η υπεργλυκαιμία μέσω της ATX/LPA/LPAR2 μπορεί να οδηγήσει την ίνωση του ήπατος και των πνευμόνων και να διερευνήσουμε το ρόλο των μειωμένων επιπέδων PC σε ζωικά μοντέλα ΙΠΙ, τροποποιώντας τα επίπεδα PC in vivo με γενετικές και διατροφικές προσεγγίσεις. Ο τρίτος στόχος μας είναι να διερευνήσουμε το ρόλο των μεταβολιτών των μικροβίων, όπως η τριμεθυλαμίνη (TMA), στη πνευμονική και ηπατική ίνωση. Θα επικυρώσουμε τα θετικά αποτελέσματα σε ανθρώπινα κύτταρα.

Πρωτοτυπία του Ερευνητικού Έργου

Η παρούσα μελέτη έχει σημαντική δυνατότητα να αποδείξει νέες θεραπείες. Αυτοί οι στόχοι περιλαμβάνουν 1) LPAR2, έναν υποδοχέα του LPA (λυσωφωσφατιδικό οξύ) συζευγμένο με πρωτεΐνη G (GPCR), 2) Λυάση της τριμεθυλοαμίνης (TMA): βακτηριακό ένζυμο που μετατρέπει τη χολίνη σε TMA, 3) Συμπληρώματα φωσφατιδυλοχολίνης ως μια νέα θεραπευτική παρέμβαση για τη ΙΠΙ. Επιπλέον, η μελέτη μας στοχεύει στη καθιέρωση καινοτόμων τεχνολογιών για τη μελλοντική ανακάλυψη φαρμάκων. Η ανάπτυξη ενός νέου ανθρώπινου μοντέλου ποντικού μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και ΙΠΙ θα είναι μια σημαντική τεχνολογική πρόοδος. Αυτό το μοντέλο θα είναι ένα μοναδικό εργαλείο για τη στόχευση ανθρώπινων μοριακών στόχων σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα ή ανθρώπινων ανοσοκυττάρων και στρωματικών κυττάρων σε ένα παθοφυσιολογικό πλαίσιο μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και πνευμονικής ίνωσης *in vivo*. Αυτό το εξανθρωπισμένο σύστημα θα είναι μια πολύτιμη πλατφόρμα για την προκλινική μελέτη νέων θεραπειών.

Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου

1. Αυτή η μελέτη θα ρίξει φως στο πώς ο διαβήτης τύπου 2 (ΔΤ2) αυξάνει τον κίνδυνο ίνωσης σε μοντέλα μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και πνευμονικής ίνωσης. Λαμβάνοντας υπόψη ότι είναι μια πανδημία που αναπτύσσεται γρήγορα, αυτή η συσχέτιση μπορεί να εξηγήσει την αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (ΜΑΣΗ) τα τελευταία χρόνια και την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης (ΙΠΙ), μιας θανατηφόρας νόσου.
2. Ο άξονας ΑΤΧ / LPA ως μια νέα, φαρμακευτική σχέση μεταξύ ΔΤ2 και ίνωσης. Τα υψηλά επίπεδα ΑΤΧ και LPA σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο σχετίζονται με κακή επιβίωση. Ωστόσο, ο ρόλος της σηματοδότησης ΑΤΧ / LPA μέσω LPAR σε χρόνιες ηπατικές παθήσεις παραμένει εντελώς άγνωστος. Ένας στόχος της μελέτης μας είναι να απαντήσει αυτό το σημαντικό κενό γνώσης. Συγκεκριμένα, οι αναστολείς ΑΤΧ δοκιμάζονται επί του παρόντος σε κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους με ΙΠΙ. Έτσι, εάν αυτός ο άξονας μεσολαβεί στην επίδραση του ΔΤ2 στην εξέλιξη της ΜΑΣΗ, μπορεί να μεταφραστεί σύντομα στην κλινική για ασθενείς με ΜΑΣΗ. Μέχρι σήμερα, δεν έχει εγκριθεί φαρμακευτική θεραπεία βάσει στοιχείων για τη διαχείριση της ΜΑΣΗ και της ΙΠΙ.
3. Ο άξονας Χολίνη / Μικρόβια / Τριμεθυλαμίνη (TMA/TMAO) ως μια νέα, φαρμακευτική σχέση μεταξύ ΔΤ2 και ίνωσης. Τα TMAO και τα μικροβιότα που υδρολύουν τη χολίνη στο TMA βρέθηκαν αυξημένα σε ασθενείς με ΔΤ2 καθώς και σε ασθενείς με ΜΑΣΗ. Επιπλέον, το TMAO μπορεί να επιδεινώσει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με πνευμονική δυσλειτουργία, πρωταρχικό χαρακτηριστικό των ασθενών με ΙΠΙ. Ωστόσο, ο ρόλος του TMAO στη ΜΑΣΗ και στη ΙΠΙ παραμένει εντελώς άγνωστος. Αυτό το κενό αντιμετωπίζεται από τη μελέτη μας. Η αναστολή του βακτηριακού ενζύμου που επεξεργάζεται τη χολίνη σε TMA (TMA-lyase) είναι μια πολλά υποσχόμενη και ασφαλής θεραπευτική στρατηγική.
4. Τα εξανθρωπισμένα ζωικά μοντέλα ΙΠΙ και ΜΑΣΗ λείπουν και αυτό είναι ένα μεγάλο κενό στη μετάφραση των ευρημάτων από ποντίκια σε ανθρώπους. Η μελέτη μας θα εξετάσει για πρώτη φορά τους συγκεκριμένους ανθρώπινους μοριακούς στόχους σε ανθρώπινα κύτταρα εντός του παθοφυσιολογικού πλαισίου της ίνωσης του ήπατος και του πνεύμονα in vivo.

Η σημασία της χρηματοδότησης

Η χρηματοδότηση της έρευνάς μου από το ΕΛΙΔΕΚ θα είναι πολύ ανεκτίμητη για την πραγματοποίηση της έρευνάς μου στην Ελλάδα και για τη μεταφορά τεχνογνωσίας στην Ελλάδα. Αυτή η χρηματοδότηση θα βοηθήσει στην ανακάλυψη νέων θεραπευτικών στόχων σε θανατηφόρες ασθένειες που πλήττουν εκατομμύρια ανθρώπους.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Λ. Συγγρού 185 & Σάρδεων 2
ΤΚ. 17121, Νέα Σμύρνη, Ελλάδα
210 64 12 410, 420
communication@elidek.gr
www.elidek.gr