



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: Υδρόθειο και Καρδιοπροστασία: πηγές, σηματοδοτικά μονοπάτια και μεταφραστικές προσεγγίσεις

Επιστημονικός Υπεύθυνος: Ανδρέας Παπαπετρόπουλος

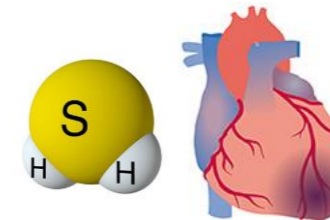
Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος: CardioH₂S

Επιστημονική Περιοχή: Επιστήμες Ζωής (Ιατρική & Επιστήμες Υγείας)

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

Φορέας Υποδοχής: Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

Συνεργαζόμενος Φορέας: Goethe University



Ποσό Χρηματοδότησης: 180,000€

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 36 μήνες

Σύνοψη Ερευνητικού Έργου

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) και η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελούν κύριες αιτίες καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, δημιουργώντας σημαντικό κοινωνικοοικονομικό φορτίο και επηρεάζοντας αρνητικά την ποιότητα ζωής εκατομμυρίων ασθενών στις δυτικές κοινωνίες. Παρά τις εξελίξεις στη θεραπεία, η ΚΑ έχει 50% θνησιμότητα στα 5 χρόνια. Απαιτείται καλύτερη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που συμβάλλουν στην καρδιακή βλάβη που σχετίζεται με το ΟΕΜ και την ΚΑ.

Το υδρόθειο (H_2S) είναι ένα ισχυρό ενδογενές μόριο σηματοδότησης που ρυθμίζει την καρδιαγγειακή ομοιόσταση. Προηγούμενες μελέτες από την ομάδα μας έδειξαν ότι το εξωγενώς χορηγούμενο H_2S εμφανίζει ισχυρές καρδιοπροστατευτικές δράσεις *in vitro* και *in vivo*. Το H_2S παράγεται από τρία διαφορετικά ένζυμα τη γ-λυάση της κυσταθειονίνης (CSE), τη β-συνθάση της κυσταθειονίνης (CBS) και την 3-μερκαπτοπυροσταφυλική σουλφοτρανσφεράση (3-MST). Η CSE και η 3-MST είναι οι πιο σημαντικές πηγές H_2S στην καρδιά, με την CBS να συνεισφέρει ελάχιστα. Η CSE και η 3-MST εμφανίζουν σημαντικές διαφορές στη ρύθμιση τους και στον υποκυτταρικό εντοπισμό με τη CSE να είναι κυτοσολική και την 3-MST να βρίσκεται τόσο στο κυτοσόλιο όσο και στα μιτοχόνδρια. Λόγω της ελεύθερης διάχυσης του μέσω των μεμβρανών, υποστηρίχθηκε ότι το H_2S ασκεί παρόμοια βιολογικά αποτελέσματα, ανεξάρτητα από την ενζυματική πηγή που το παράγει. Αυτή η υπόθεση αμφισβητείται από προκαταρκτικά ευρήματα από την ομάδα μας που δείχνουν ότι ποντίκια με έλλειψη CSE εμφανίζουν μειωμένη καρδιοπροστασία, ενώ ποντίκια με έλλειψη 3-MST εμφανίζουν μικρότερη καρδιακή βλάβη μετά από ισχαιμία-επαναιμάτωση. Οι κύριοι στόχοι της πρότασής μας είναι (i) να αποκαλυφθούν τα μοριακά γεγονότα που διαμεσολαβούν τις διαφορετικές δράσεις της CSE έναντι της 3-MST στο ΟΕΜ και την ΚΑ και (ii) να ανακαλυφθούν βελτιωμένες φαρμακολογικές προσεγγίσεις για τη θεραπεία καρδιακών παθήσεων.

Πρωτοτυπία του Ερευνητικού Έργου

Το παρόν έργο θα χρησιμοποιήσει διεπιστημονικές προσεγγίσεις και τεχνολογίες για να απαντήσει σε σημαντικά επιστημονικά ερωτήματα που σχετίζονται με το ρόλο και τις πιθανές μεταφραστικές εφαρμογές του H_2S στην παθοφυσιολογία καρδιακών νοσημάτων. Θα χρησιμοποιήσουμε μια σειρά από γενετικές, αναλυτικές, πρωτεωμικές, απεικονιστικές και φαρμακολογικές προσεγγίσεις για την περδιορίσουμε τη σημασία του H_2S στο OEM και την ΚΑ, ενώ στοχεύουμε να προτείνουμε νέες φαρμακοθεραπείες με βάση το H_2S . Οι περισσότερες μελέτες στη βιβλιογραφία απέτυχαν να εντοπίσουν τους μοριακούς μηχανισμούς μέσω των οποίων δρα το H_2S . Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι συγγραφείς αναφέρουν αλλαγές στα σηματοδοτικά μονοπάτια, χωρίς να περιγράφουν τους ανοδικούς/αρχικούς στόχους που είναι υπεύθυνοι για αυτά τα συμβάντα. Είναι πλέον γνωστό ότι η σουλφυδριλίωση, μια μετα-μεταφραστική τροποποίηση των υπολειμμάτων κυστεΐνης που οδηγεί στο σχηματισμό περσουλφιδίων (-SSH) είναι ο κύριος μηχανισμός δράσης του H_2S . Η προτεινόμενη ταυτοποίηση πρωτεϊνών-στόχων του H_2S που συμβαίνει μέσω της CSE ή της 3-MST, θα ρίξει φως στις πρωτεΐνες που συμμετέχουν σε «μεροληπτική σηματοδότηση» του H_2S και θα επιτρέψουν τη διάκριση μεταξύ των οδών που ενεργοποιούνται (ή αναστέλλονται) από την CSE έναντι της 3-MST. Η χρήση προηγμένων αναλυτικών τεχνολογιών θα μας επιτρέψει να κατανοήσουμε καλύτερα τη σηματοδότηση H_2S σε κύτταρα θηλαστικών και να χαρτογραφήσουμε τις πρωτεΐνες με τις οποίες αλληλεπιδρά το CSE και το 3-MST. Αναλύοντας τα δεδομένα μας για την σουλφυδριλίωση σε όλο το πρωτέωμα, πιθανολογούμε ότι θα μπορούσε να προκύψει ένα "μοτίβο σουλφυδριλίωσης". Χρησιμοποιώντας μεθόδους απεικόνισης, κυτταρικής βιολογίας καθώς και γενετικές προσεγγίσεις θα εντοπίσουμε τους συγκεκριμένους τύπους κυττάρων που εκφράζουν τα διαφορετικά ένζυμα σύνθεσης H_2S στην καρδιά σε φυσιολογικές και παθολογικές συνθήκες. Η καινοτομία της πρότασής μας έγκειται στις απάντηση σημαντικών ερωτημάτων στην καρδιαγγειακή βιολογία μέσω της χρήσης προηγμένων omics και αναλυτικών τεχνολογιών. Η επιτυχής ολοκλήρωση της παρούσας πρότασης μπορεί να βοηθήσει στην αξιοποίηση των ευεργετικών δράσεων του H_2S στη θεραπευτική.

Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου

Το ερευνητικό μας πρόγραμμα θα παρέχει σημαντικές ευκαιρίες για την δημιουργία νέας γνώσης. Μελετώντας τη σουλφυρίωση, θα περιγράψουμε νέα παραδείγματα μετα-μεταφραστικής τροποποίησης πρωτεϊνών που επηρεάζουν τη λειτουργία αυτών των μακρομορίων. Η μελέτη των ειδικών κυτταρικών τύπων που συμβάλλουν στην παραγωγή H_2S στον καρδιακό ιστό και στον εντοπισμό των ενζυματικών πηγών H_2S που σχετίζονται με το κάθε είδος κυττάρου στην καρδιά θα αποτελέσει τη βάση για επακόλουθες μελέτες για την επικοινωνία κυττάρων της καρδιάς σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις.

Πιστεύουμε ότι η νέα γνώση που θα αποκτηθεί θα μπορέσει να μεταφραστεί σε κλινικά χρήσιμες θεραπείες στο μέλλον. Συνολικά, προβλέπουμε ότι η προτεινόμενη έρευνα θα παρέχει βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών νόσων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να καθοδηγήσουν την ανάπτυξη στοχευμένων νέων θεραπειών για καρδιακές παθήσεις. Νέοι δότες με βελτιωμένες φαρμακολογικές ιδιότητες ενδέχεται να αναπτυχθούν μέσω του προγράμματός μας και στη συνέχεια θα χρησιμοποιηθούν σε ζωικά πρότυπα. Η θεραπεία με βάση το H_2S παρέχει συναρπαστικές νέες ευκαιρίες για την αντιμετώπιση των καταστροφικών επιπτώσεων του OEM και της ΚΑ στην ανθρώπινη υγεία και στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης παγκοσμίως. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, οι καρδιαγγειακές νόσοι αποτελούν την πιο κοινή αιτία θανάτου παγκοσμίως και μια σημαντική αιτία πρόωρου θανάτου και αναπηρίας, που οδηγεί σε μεγάλες οικονομική επιβάρυνση για την κοινωνία, οδηγεί σε μειωμένη ποιότητα ζωής και ασκεί σημαντική οικονομική πίεση παγκοσμίως στα συστήματα υγείας. Επομένως, είναι σημαντικό να βρεθούν νέες, οικονομικά βιώσιμες προσεγγίσεις για τη μείωση των επιπτώσεων των καρδιαγγειακών παθήσεων. Η δημιουργία νέας γνώσης για τις μοριακές οδούς σηματοδότησης στο OEM και στην ΚΑ, θα επιτρέψει να σχεδιαστούν κλινικές δοκιμές δοτών H_2S με πιο ορθολογικό τρόπο, προς όφελος των ασθενών.

Η σημασία της χρηματοδότησης

Μετά την ανακάλυψη ότι το H_2S παράγεται ενδογενώς κοντά στα τέλη της χιλιετίας, υπήρξε μια δραματική μεταστροφή από τη μελέτη της τοξικολογίας του H_2S στην κατανόηση των πολλών ρόλων του H_2S στην ομοιόσταση. Η έρευνα στον τομέα αυτό έχει αναπτυχθεί ταχέως με >500 μελέτες να δημοσιεύονται ετησίως. Απαιτούνται ισχυρά προγράμματα βασικής έρευνας που εστιάζουν στη βιολογία H_2S για την αντιμετώπιση θεμελιωδών ερωτημάτων και για την αποκάλυψη των μοριακών οδών και τρόπων δράσης που χρησιμοποιούνται από αυτόν τον αεριο διαβιβαστή στα κύτταρα. Σε αντίθεση με τις προσκλήσεις που απαιτούν τη συμμετοχή της βιομηχανίας και στοχεύουν στην ανάπτυξη προϊόντων, οι προκηρύξεις του ΕΛΙΔΕΚ παρέχουν ένα μοναδικό χρηματοδοτικό εργαλείο που δίνει τη δυνατότητα να απαντήσουμε σε βασικά ερωτήματα σχετικά με το ρόλο του H_2S στη φυσιολογία και την παθοφυσιολογία της καρδιάς. Ταυτόχρονα, η χρηματοδότηση του ΕΛΙΔΕΚ βοήθησε την ομάδα μας να διατηρήσει νέους επιστήμονες στην Ελλάδα, αποτρέποντας τη διαρροή εγκεφάλων. Μας έδωσε επίσης νέες ευκαιρίες να εκπαιδεύσουμε φοιτητές που θα ενταχθούν στο ελληνικό ερευνητικό οικοσύστημα.



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