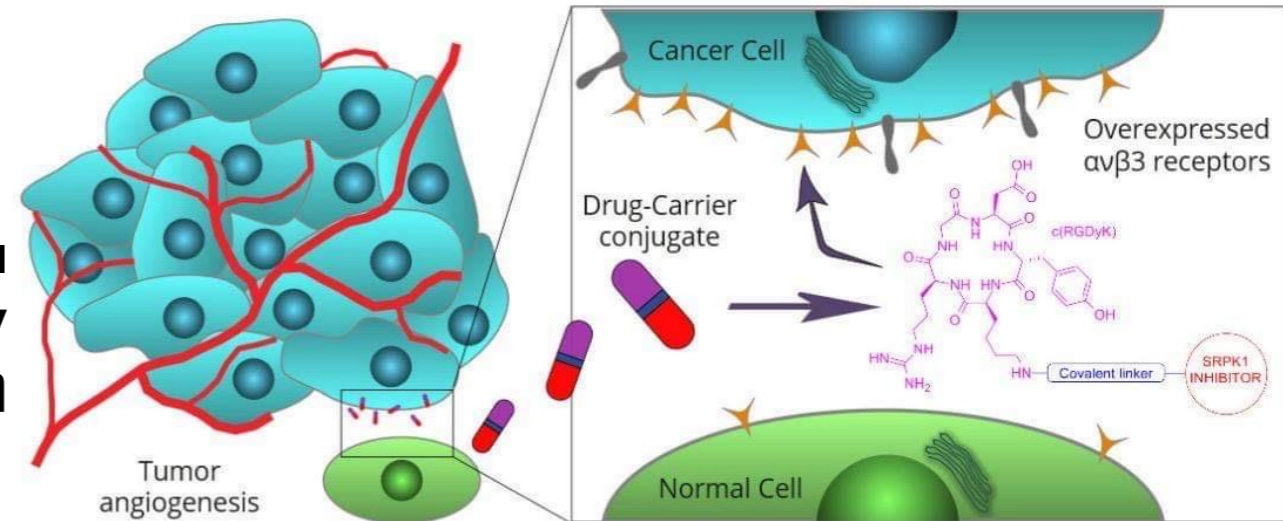




ΕΛΙΔΕΚ.
Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας & Καινοτομίας

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: Σύνθεση και βιολογική αξιολόγηση SRPK1 αναστολέων κινασών συζευγμένων με RGD στη στοχευμένη αντικαρκινική θεραπεία μέσω ιντεγκρινών



Επιστημονική Υπεύθυνη: Βασιλική Σαρλή

Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος: Στοχευμένη μεταφορά αναστολέων της κινάσης SRPK1 για τη θεραπεία του καρκίνου

Επιστημονική Περιοχή: Φυσικές επιστήμες

Φορέας Προέλευσης και Χώρα: Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ελλάδα

Φορέας Υποδοχής: Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης



Ποσό Χρηματοδότησης: 185460 Ευρώ
Διάρκεια Χρηματοδότησης: 36 μήνες

Σύνοψη Ερευνητικού Έργου

Η στοχευμένη μεταφορά και απελευθέρωση φαρμάκου αποτελεί μια ελκυστική προσέγγιση στην αντικαρκινική θεραπεία. Σήμερα, σημαντική πρόοδος έχει επιτευχθεί για τη βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος ενός φαρμάκου και ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων παρενεργειών του μέσω σύζευξης του φαρμάκου σε ειδικούς φορείς. Οι φορείς μπορεί να είναι πεπτίδια, στεροειδή, αντισώματα ή άλλα μικρά μόρια που αναγνωρίζουν υπερεκφρασμένους υποδοχείς καρκινικών κυττάρων. Η χρήση πεπτιδίων είναι ευρεία και πολύ ελκυστική διότι τα πεπτίδια είναι εύκολο να συντεθούν, και επιπλέον εμφανίζουν μικρή τοξικότητα και υψηλή εκλεκτικότητα. Ανάμεσα στα διάφορα πεπτίδια που χρησιμοποιούνται ως φορείς, η πεπτιδική ακολουθία Arg-Gly-Asp έχει μελετηθεί εκτενώς και έχει υψηλή αγγιστεία για τους υποδοχείς ιντεγκρινών $\alpha_v\beta_3$ και $\alpha_v\beta_5$. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι υποδοχείς $\alpha_v\beta_3$ είναι υπερεκφρασμένοι σε διάφορους τύπου καρκίνου και μετέχουν σε παθολογικές διεργασίες όπως η μετάσταση και η διήθηση όγκου. Ο κύριος στόχος αυτής της ερευνητικής πρότασης είναι η ανάπτυξη RGD-συζευγμάτων αναστολέων της κινάσης SRPK1 στη στοχευμένη αντικαρκινική θεραπεία, ώστε να ελαττωθεί η τοξικότητα των αναστολέων και να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητά τους. Η πρωτεϊνική κινάση SRPK1 φωσφορυλιώνει πρωτεΐνες που περιέχουν περιοχές πλούσιες σε σερίνη και αργινίνη (SR). Στις μέρες μας, οι αναστολείς της κινάσης SRPK1 μελετώνται ως πιθανοί αντικαρκινικοί παράγοντες και θεραπευτικά μέσα για ασθένειες που σχετίζονται με την αγγειογένεση. Στο παρόν ερευνητικό έργο θα μελετηθούν: α) η σύνθεση συζευγμάτων ενός πεπτιδικού φορέα με αναστολείς της κινάσης SRPK1 μέσω ομοιοπολικών συνδετών, β) ο χαρακτηρισμός των πεπτιδικών συζευγμάτων που θα συντεθούν και μελέτη της σταθερότητάς τους σε διάφορες τιμές pH και σε ορό αίματος, και γ) η βιολογική αξιολόγηση των πεπτιδικών συζευγμάτων ως προς την αντικαρκινική τους δράση.

Πρωτοτυπία του Ερευνητικού Έργου

Ανάλυση καρκινικών δειγμάτων υποδεικνύει τον συσχετισμό της πρωτεΐνης SRPK1 με τον βαθμό εξέλιξης και πρόγνωσης του καρκίνου. Τα υψηλά επίπεδα πρωτεΐνης συνδέονται με χαμηλά ποσοστά συνολικής επιβίωσης σε σχέση με ασθενείς που φέρουν χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης SRPK1. Πολλά στοιχεία δείχνουν το βασικό ρόλο της SRPK1 στην παθογένεια διαφόρων καρκίνων του στήθους, του εντέρου, του παγκρέατος, του προστάτη, του πνεύμονα και του γλοιώματος. Νέες μελέτες καταδεικνύουν τα δυνητικά οφέλη από την αναστολή αυτής της κινάσης στην αντικαρκινική θεραπεία και οι προσπάθειες επικεντρώνονται στην ανακάλυψη μικρών μορίων που αναστέλλουν ισχυρά και εκλεκτικά την SRPK1. Η καινοτομία του παρόντος έργου βρίσκεται στο σχέδιο μας να τροποποιήσουμε γνωστούς SRPK1 αναστολείς με τμήμα που θα αναγνωρίζει καρκινικά κύτταρα, με απώτερο στόχο την καλύτερη πρόσληψη και συσσώρευση του αναστολέα εκλεκτικά σε καρκινικά κύτταρα, ώστε να μειωθεί οποιαδήποτε ανεπιθύμητη συστηματική τοξικότητα και να βελτιωθεί το συνολικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου

Ο καρκίνος παραμένει μια από τις πιο θανατηφόρες ασθένειες για την ανθρωπότητα. Παρόλο που τις τελευταίες δεκαετίες έχει επιτευχθεί τεράστια πρόοδος στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων και στις βιοεπισητήμες γενικότερα, αυτή δεν έχει συνοδευτεί από μια αναλογική αύξηση στα διαθέσιμα αντικαρκινικά φάρμακα στην αγορά. Η SRPK1 παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου με αποτέλεσμα οι αναστολείς της SRPK1 να ερευνώνται ως χημειοθεραπευτικά μέσα στη θεραπεία του προστάτη, της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και των νεοαγγειακών οφθαλμικών παθήσεων. Το παρόν έργο σχετίζεται με την ανάπτυξη νέων προσεγγίσεων και τεχνολογιών για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας και εκλεκτικότητας γνωστών SRPK1 αναστολέων με απώτερο στόχο την αύξηση της επιβίωσης και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με καρκίνο.

Η σημασία της χρηματοδότησης

Η χρηματοδότηση του ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. μου δίνει την ευκαιρία να διεξάγω μια καινοτόμο έρευνα υψηλής ποιότητας στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ). Πρόκειται για ένα απαιτητικό και διεπιστημονικό πρόγραμμα μεταξύ Χημικών, Βιοχημικών και Βιολόγων. Το παρόν έργο επίσης θα χρηματοδοτήσει δυο νέους ερευνητές του εργαστηρίου, ώστε να διευρύνουν τους επιστημονικούς τους ορίζοντες και να αποκτήσουν νέες δεξιότητες που θα τους βοηθήσουν να αναπτύξουν περαιτέρω την επαγγελματική τους σταδιοδρομία και να συνεχίσουν την εργασία τους στο πεδίο της Φαρμακευτικής Χημείας ως ανεξάρτητοι ερευνητές.



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