



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:

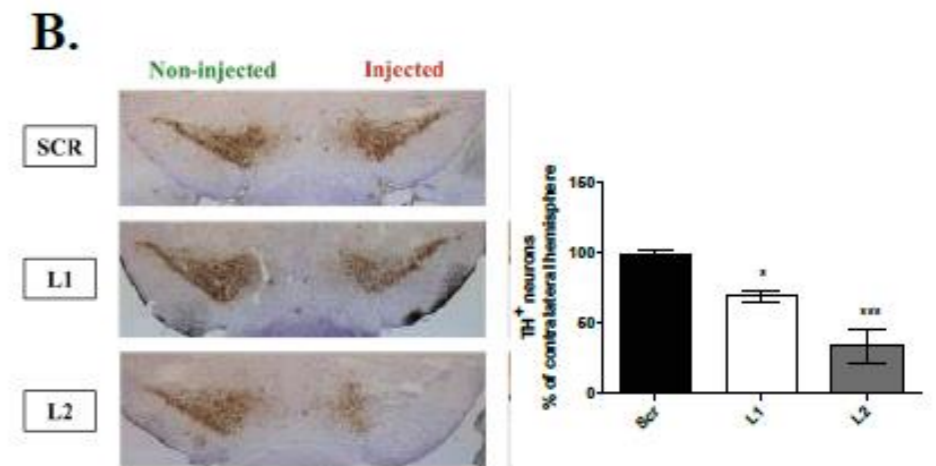
Η Αυτοφαγία διαμεσολαβούμενη από σαπερόνες (CMA) στη νευροεκφύλιση

Επιστημονικός/ή Υπεύθυνος: Λεωνίδας Στεφανής

Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος: Συσχέτιση ειδικής μορφής της λυσοσωμικής αυτοφαγίας με τη νευροεκφύλιση στα πλαίσια της νόσου Πάρκινσον και άλλων συνουκλεινοπαθειών

Επιστημονική Περιοχή: Επιστήμες Ζωής

Φορέας Υποδοχής: ΙΙΒΕΑΑ, Ελλάδα



Στοχευμένη μείωση της έκφρασης της Lamp2a (με την έγχυση AAV L1 και L2) και συνακόλουθα δυσλειτουργία της CMA, οδηγεί σε εκφύλιση ντοπαμινεργικών νευρώνων στην μέλαινα ουσία ποντικού



Ποσό Χρηματοδότησης: 180.000 Ευρώ

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 36 μήνες

Ευρήματα από το εργαστήριό μας και άλλα υποδεικνύουν ότι η διεργασία της Αυτοφαγίας διαμεσολαβούμενης από σαπερόνες (CMA) είναι δυσλειτουργική σε διάφορα νευροεκφυλιστικά νοσήματα, και ειδικότερα στη νόσο του Πάρκινσον. Έχουμε πρόσφατα δείξει ότι η υπερέκφραση της διαμεμβρανικής λυσοσωμικής πρωτεΐνης Lamp2a, που είναι καθοριστική για αυτό το μονοπάτι, οδηγεί σε αυξημένη αποικοδόμηση της α-συνουκλείνης και μείωση της τοξικής της δράσης σε κυτταρικά και ζωικά μοντέλλα νόσου Πάρκινσον. Έχουμε επίσης δείξει ότι η επιλεκτική καταστολή της Lamp2a σε ντοπαμινεργικούς νευρώνες της μέλαινας ουσίας αρουραίων οδηγεί σε συσσώρευση α-συνουκλείνης και νευρωνικό θάνατο. Στο συγκεκριμένο έργο θέλουμε να Α) ξεκαθαρίσουμε το χρονικό πλαίσιο μέσα στο οποίο η υπερέκφραση της Lamp2a μέσω αδενοσχετιζόμενων ιών στον οσφρητικό βολβό ΒΑC διαγονιδιακών αρουραίων που υπερεκφράζουν την αγρίου τύπου ανθρώπινη α-συνουκλείνη μπορεί να μειώσει την παθολογική συσσώρευση α-συνουκλείνης και τα επακόλουθά της στην οσφρητική λειτουργία, με απώτερο στόχο να δούμε κατά πόσον η θεραπεία αυτή θα μπορούσε να εφαρμοστεί σε στάδια που η παθολογική διεργασία της νόσου είναι ήδη σε εξέλιξη, Β) εξετάσουμε κατά πόσον η υπερέκφραση της Lamp2a θα επηρεάσει, πέρα από την ενδοκυττάρια, επίσης και την εκκρινόμενη α-συνουκλείνη, Γ) εξετάσουμε κατά πόσον η μείωση της Lamp2a οδηγεί σε παθολογική συσσώρευση α-συνουκλείνης και νευροτοξικότητα και σε άλλους νευρωνικούς πληθυσμούς πέραν της μέλαινας ουσίας, Δ) διευκρινίσουμε κατά πόσον η συσσώρευση της α-συνουκλείνης είναι απαραίτητη για την τοξική δράση της μείωσης της Lamp2a στο ντοπαμινεργικό σύστημα, Ε) εξετάσουμε κατά πόσον ο διπλός συνδυασμός σίγασης της Lamp2a και υπερέκφρασης της α-συνουκλείνης μπορεί να οδηγήσει σε ένα ακόμη καλύτερο μοντέλο νόσου Πάρκινσον, και ΣΤ) εξετάσουμε ιδιαίτερα την συνιστώσα της συναπτικής εκφύλισης της μελαινораβδωτής οδού στο μοντέλο της σίγασης της Lamp2a στο ντοπαμινεργικό σύστημα.

Η πρωτοτυπία του ερευνητικού έργου έγκειται στο ότι ο ρόλος του συστήματος της Αυτοφαγίας Διαμεσολαβούμενης από σαπερόνες (CMA) στο νευρικό σύστημα είναι εν πολλοίς άγνωστος. Ακόμη λιγότερα είναι γνωστά σε σχέση με το πώς το σύστημα αυτό μπορεί να εμπλέκεται σε νευροεκφυλιστικά νοσήματα, όπως η νόσος Πάρκινσον. Δουλειά του εργαστηρίου μας έχει δείξει ότι η ευόδωση της CMA οδηγεί σε βελτίωση σε κυτταρικά και ζωικά μοντέλα νόσου Πάρκινσον που βασίζονται σε υπερέκφραση της α-συνουκλείνης, αλλά η θεραπευτική αυτή παρέμβαση έχει γίνει σε πρώιμο στάδιο. Το έργο σκοπεύει να αναδείξει την πιθανή ωφέλεια θεραπευτικής παρέμβασης που βασίζεται στην επαγωγή της CMA σε στάδια που η νευροεκφυλιστική διεργασία είναι ήδη εγκατεστημένη. Έχειδειχθεί ότι η CMA αποτελεί βασικό μηχανισμό αποικοδόμησης της ενδοκυττάριας α-συνουκλείνης, αλλά είναι άγνωστο κατά πόσον η CMA μπορεί να επηρεάσει και την εκκρινόμενη α-συνουκλείνη. Και αυτό το θέμα αποτελεί αντικείμενο του έργου. Η επίδραση της σίγασης της ενδογενούς νευρωνικής Lamp-2a και της παρεπόμενης δυσλειτουργίας της CMA σε άλλα συστήματα πέραν του ντοπαμινεργικού δεν έχει εξεταστεί, και αποτελεί επίσης αντικείμενο του έργου. Σημαντική πρωτοτυπία αποτελεί το γεγονός ότι θα εξεταστεί για πρώτη φορά σε ζωικό μοντέλο η συνδυαστική μείωση της λειτουργικότητας της CMA και της υπερέκφρασης της α-συνουκλείνης, για τυχόν καλύτερη μοντελοποίηση καταστάσεων που συμβαίνουν στην ιδιοπαθή νόσο Πάρκινσον. Παράλληλα, θα εξεταστεί για πρώτη φορά, κατά πόσον η τοξικότητα που επάγεται σε ντοπαμινεργικούς νευρώνες με την σίγαση της Lamp-2a σχετίζεται με την συσσώρευση α-συνουκλείνης ή είναι ανεξάρτητη. Ως τελευταίο στοιχείο, υπάρχει σημαντική πρωτοτυπία της μελέτης στον τρόπο με τον οποίο θα προσεγγίσει το θέμα της αρχικής εκφύλισης της μελαινοραβδωτής οδού στο μοντέλο της σίγασης της Lamp-2a, καθώς θα χρησιμοποιηθούν τεχνολογίες αιχμής για την ανάλυση της συναπτικής εκφύλισης που φαίνεται να είναι ένα αρχικό στοιχείο σε αυτή την διαδικασία.

Αναμένουμε ότι η έρευνά μας θα αναδείξει ότι η εφαρμογή θεραπειών έναντι συνουκλεινοπαθειών μέσω της ευόδωσης του μονοπατιού της CMA μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα ακόμη και όταν υπάρχει ήδη εγκατεστημένη συσσώρευση α-συνουκλείνης και νευρολογικός φαινότυπος. Στην περίπτωση που αυτό ισχύει, θα ανοίξει τον δρόμο στην πιθανή εφαρμογή ανάλογων θεραπευτικών προσεγγίσεων που θα μπορούσαν να εφαρμοστούν σε πιο προηγμένα προ-κλινικά μοντέλα και, εν τέλει, στον άνθρωπο. Αναμένουμε επίσης ότι η επαγωγή της CMA θα οδηγήσει σε μειωμένη απέκκριση της α-συνουκλείνης, που είναι μια σημαντική συνιστώσα παθολογικών της μορφών και φορέας μεταφοράς της νόσου από νευρώνα σε νευρώνα. Εάν αυτό ισχύει, θα καταδείξει την περαιτέρω ωφέλεια αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης. Προκαταρκτικά ευρήματα από το εργαστήριό μας υποδηλώνουν ότι η σίγαση της Lamp2a και η επακόλουθη δυσλειτουργία της CMA οδηγούν σε συσσώρευση α-συνουκλείνης, αλλά χωρίς εκτεταμένη νευρωνική εκφύλιση, σε άλλους νευρώνες πέραν των ντοπαμινεργικών της μέλαινας ουσίας, προσφέροντας ένα πιθανό υπόβαθρο για την επιλεκτική εκφύλιση σε αυτούς τους νευρώνες στη νόσο Πάρκινσον. Άλλα προκαταρκτικά μας ευρήματα υποδηλώνουν ότι η ντοπαμινεργική νευρωνική εκφύλιση που επάγεται από την σίγαση της Lamp2a στην μέλαινα ουσία ποντικών δεν εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από την συσσώρευση α-συνουκλείνης. Επειδή η νευρωνική εκφύλιση στο συγκεκριμένο μοντέλο αρχίζει από τις συνάψεις, θα έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον το σκέλος της μελέτης που αποσκοπεί στην διερεύνηση της συναπτικής δυσλειτουργίας. Αναμένουμε ότι η συνδυαστική σίγαση της Lamp2a και υπερέκφραση της α-συνουκλείνης θα οδηγήσει σε έναν φαινότυπο που θα προσομοιάζει ακόμη περισσότερο στη νόσο Πάρκινσον. Συνολικά, η ερευνητική αυτή προσπάθεια αναμένεται να αναδείξει τον σημαντικό ρόλο της δυσλειτουργίας της CMA στο νευροεκφυλισμό, ιδιαίτερα όσον αφορά τις συνουκλεινοπάθειες και τη νόσο Πάρκινσον, τους μηχανισμούς μέσω των οποίων συντελείται αυτή η νευροεκφυλιστική αυτή διεργασία, αλλά και τις θεραπευτικές προοπτικές που ανοίγονται μέσω επαγωγής αυτού του μονοπατιού με μεθόδους γονιδιακής θεραπείας για την αντιμετώπιση αυτών των παθολογικών καταστάσεων.

Η σημασία της χρηματοδότησης από το ΕΛΙΔΕΚ έγκειται στο ότι υποστηρίζει αυτή την ερευνητική κατεύθυνση του εργαστηρίου που σχετίζεται με την CMA στα νευροεκφυλιστικά νοσήματα για ένα σχετικά μεγάλο χρονικό διάστημα, μετά από μια μακρά περίοδο όπου δεν υπήρχαν εθνικοί μηχανισμοί στήριξης της investigator-initiated έρευνας. Παρά τον πολλά υποσχόμενο χαρακτήρα της προτεινόμενης έρευνας, δεν στάθηκε δυνατό το διάστημα αυτό να ενταχθεί σε κάποιο διεθνές πρόγραμμα, με αποτέλεσμα σημαντική καθυστέρηση στην υλοποίηση της έρευνας λόγω έλλειψης πόρων. Το διάστημα των τελευταίων ετών σχετική έρευνα έχει χρηματοδοτηθεί μόνο από το Fondation Sante, το οποίο ευχαριστούμε ιδιαίτερα. Με το πρόγραμμα τώρα του ΕΛΙΔΕΚ μας δίνεται πραγματικά η ευκαιρία της υλοποίησης ερευνητικού σχεδιασμού που υπάρχει από πολλών ετών. Πρέπει πάντως να τονιστεί ότι η περικοπή του 10% δυσχεραίνει σημαντικά τους στόχους υλοποίησης του έργου.



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