

Δράση «Εμβληματικές δράσεις σε διαθεματικές επιστημονικές περιοχές με ειδικό ενδιαφέρον για την σύνδεση με τον παραγωγικό ιστό» ID 16618

Εθνικό δίκτυο έρευνας για την ανάδειξη της γενετικής βάσης των νευροεκφυλιστικών νόσων Alzheimer και Parkinson, την ανίχνευση αξιόπιστων βιοδεικτών και την ανάπτυξη καινοτόμων υπολογιστικών τεχνολογιών και θεραπευτικών στρατηγικών στη βάση της ιατρικής ακριβείας (BRAIN PRECISION, TAEDR-0535850)

ΤΙΤΛΟΣ ΠΑΡΑΔΟΤΕΟΥ: Εφαρμογή πρωτοπόρων φαρμακευτικών ουσιών σε μοντέλα νευροεκφυλιστικών νόσων

ΕΝΟΤΗΤΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ 6: Ανάπτυξη καινοτόμων προκλινικών θεραπευτικών παρεμβάσεων κατά της πρόωρης εμφάνισης νευροεκφυλιστικών νοσημάτων Alzheimer και Parkinson.

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (ΦΟΡΕΑΣ): ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛΙΔΟΥ (ΕΚΠΑ)

Εφαρμογή πρωτοπόρων φαρμακευτικών ουσιών σε μοντέλα νευροεκφυλιστικών νόσων

Ενότητα Εργασίας 6: Ανάπτυξη καινοτόμων προκλινικών θεραπευτικών παρεμβάσεων κατά της πρόωρης εμφάνισης νευροεκφυλιστικών νοσημάτων Alzheimer και Parkinson.

Τίτλος Παραδοτέου: Εφαρμογή πρωτοπόρων φαρμακευτικών ουσιών σε μοντέλα νευροεκφυλιστικών νόσων

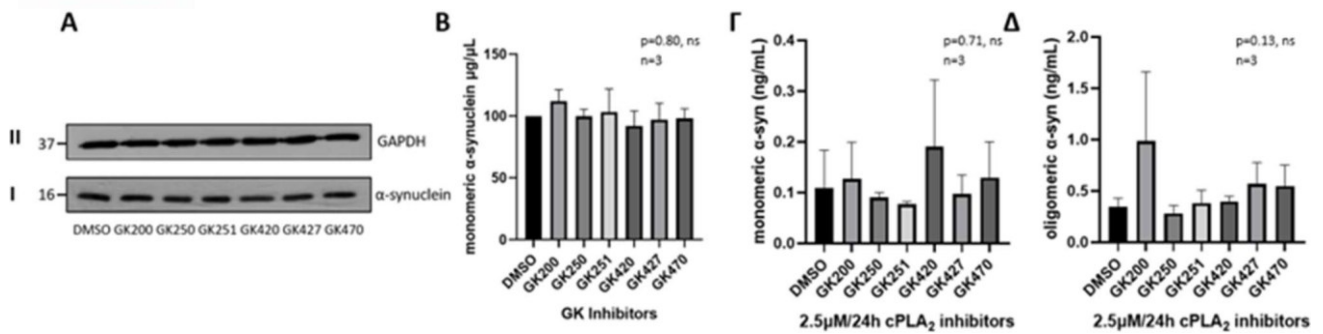
B. Ομάδα Εμμανουηλίδου.

ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ / ΕΙΣΑΓΩΓΗ (για όλο το 6.2.)

Το παρόν παραδοτέο εντάσσεται στην ανάπτυξη καινοτόμων προκλινικών θεραπευτικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση των νευροεκφυλιστικών νόσων Alzheimer (NA) και Parkinson (ΝΠ). Στόχος του είναι ο προκλινικός έλεγχος καινοτόμων βιοδραστικών ενώσεων σε μοντέλα νευροεκφυλιστικών νόσων. Θα εφαρμοστούν οι πλέον σύγχρονες προσεγγίσεις φαρμακοχημείας για τον σχεδιασμό και τη σύνθεση καινοτόμων ενώσεων και θα δοθεί ιδιαίτερη έμφαση σε μικρού μοριακού βάρους ενώσεις (small molecules) που έχουν τη δυνατότητα να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Για την ανακάλυψη νέων δραστικών μορίων και την βελτιστοποίησή τους θα χρησιμοποιηθούν μοριακές προσομοιώσεις (εικονική αξιολογήση μεγάλων βιβλιοθηκών, υπολογισμοί πρόσδεσης κλπ) καθώς και in-vitro πειράματα με βιοφυσικές τεχνικές HTS (DSF, ITC, NMR). Οι καινοτόμες ενώσεις θα μελετηθούν σε κυτταρικά μοντέλα NA και σε κυτταρικά και ζωικά μοντέλα ΝΠ και θα στοχεύουν ποικίλα μονοπάτια που εμπλέκονται στις NA και ΝΠ. Θα δοκιμαστεί εάν οι ενώσεις αυτές επηρεάζουν την δραστηριότητα ενζύμων που πρωτεολύουν ή επηρεάζουν τις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη NA, καθώς και τον μεταβολισμό της α-συνουκλεΐνης. Θα μελετηθούν επίσης στα συστήματα αυτά και καινοτόμοι αναστολείς του ενζύμου φωσφολιπάση A2, οι οποίοι ενισχύουν την επιβίωση νευρώνων, καθώς και ενώσεις που στοχεύουν στην ρύθμιση σηματοδοτικών λιπιδίων και λιπιδικοί μεσολαβητές του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στα πλαίσια του παραδοτέου, δοκιμάστηκαν νέοι αναστολείς της φωσφολιπάσης A2 (PLA2) ως νευροπροστατευτικοί παράγοντες μέσω μείωσης των ινδιδικών/ολιγομερών μορφών της α- συνουκλεΐνης. Οι νέες ενώσεις συντέθηκαν στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας από την ομάδα του Καθ. Γ. Κόκοτου (ΕΚΠΑ). Ως κυτταρικό μοντέλο στην προσέγγιση αυτή χρησιμοποιήθηκε ένα κυτταρικό σύστημα SH5Y5Y κυττάρων νευροβλαστώματος στα οποία η α-συνουκλεΐνη εκφράζεται με επαγόμενο τρόπο απουσία του αντιβιοτικού δοξικυκλίνη. Μετά την αφαίρεση της δοξικυκλίνης από το θεραπευτικό μέσο, η επαγωγή της α- συνουκλεΐνης είναι προοδευτική σε συνάρτηση με το χρόνο και έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή και συσσώρευση ολιγομερών δομών α-συνουκλεΐνης τα οποία δρουν τοξικά για το κύτταρο. Ο χρόνος στο οποίο παρατηρούμε τη μέγιστη συσσώρευση αυτών των δομών βρέθηκε πειραματικά μετά από μέτρηση τους στο ομογενοποίημα κυττάρων σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα με χρήση ειδικής ELISA. Οι αναστολείς της PLA2 χορηγήθηκαν στα κύτταρα για 24 ώρες και ακολούθησε λύση των κυττάρων και αξιολόγηση των επιπέδων της συσσωματωμένης α-συνουκλεΐνης με ELISA και ανοσοσύτωση κατά Western μετά από κλασμάτωση. Τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν χορήγηση και αξιολόγηση έξι (6) νέων ενώσεων, από τις οποίες καμία δεν φάνηκε να μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της συσσωματωμένης α-συνουκλεΐνης.



Εικόνα 8. Αξιολόγηση έξι νέων αναστολέων της cPLA₂. Οι ενώσεις χορηγήθηκαν σε κύτταρα SH-SY5Y και αξιολογήθηκαν με ανοσοσύτωση κατά Western (A, B) και δοκιμασίες ELISA (Γ, Δ).

Πιθανές Λοιπές παρατηρήσεις. Τα παραπάνω αποτελέσματα έχουν δημοσιευθεί στο περιοδικό "Biomolecules". Επισυνάπτεται η δημοσίευση (DOI: 10.3390/biom15050626). Αναφέρεται και στο Παραδοτέο 6.2.Γ. (Ομάδα Κόκοτου).