



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)

ΕΝΟΤΗΤΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ 4: Ανάπτυξη κυτταρικών και ζωικών μοντέλων, καθώς και νέων βιοδεικτών για τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες Alzheimer και Parkinson.

ΦΟΡΕΑΣ: ΙΙΒΕΑΑ

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ: ΚΩΣΤΑΣ ΒΕΚΡΕΛΛΗΣ - ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΤΑΣ ΔΟΞΑΚΗΣ - ΜΑΡΙΑ ΞΥΛΟΥΡΗ - ΣΠΥΡΟΣ ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ

Αντικείμενο του έργου

1. Απομόνωση και χαρακτηρισμός εξωκυττάρων κυστιδίων από τον εγκέφαλο μυών και χρήση τους ως βιοδείκτες στη ΝΠ.
2. Χαρακτηρισμός του ρόλου της hnRNPA1 στη ρύθμιση της έκφρασης της α-συνουκλεΐνης.
3. Διερεύνηση του ρόλου της ενεργοποίησης της σηματοδότησης του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού β (TGFβ) στην εκδήλωση και τη μετάδοση της παθολογίας, τόσο σε κυτταρικά συστήματα, όσο και σε ζωικά μοντέλα της νόσου του Πάρκινσον.
4. Ανάλυση του περιφερικού ανοσοποιητικού συστήματος διαγονιδιακών μοντέλων ποντικών της νόσου Alzheimer's με κυτταρομετρία ροής (FACS).

ΕΝΟΤΗΤΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ 4: Ανάπτυξη κυτταρικών και ζωικών μοντέλων, καθώς και νέων βιοδεικτών για τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες Alzheimer και Parkinson.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΕΝΟΤΗΤΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ομάδα Βεκρέλλη: Πιστοποιήθηκε η πρόσληψη εξωκυττάρων κυστιδίων από διαφορετικούς πληθυσμούς κυττάρων. Σε κυτταρικές καλλιέργειες η χρήση εξωκυττάρων κυστιδίων για τη μεταφορά ειδικών nanobodies κατά της α-συνουκλεΐνης συνοδεύτηκε από σημαντική αναστολή πυρήνωσης και συσσωμάτωσης στα κύτταρα. Επιπλέον, η έρευνα έδειξε ότι τα εξωκυττάρια κυστίδια μεταφέρουν ενζυμικές δραστηριότητες (cathesins) ικανές να αποικοδομήσουν συσσωρευμένες (PFF) μορφές της α-συνουκλεΐνης στον εξωκυττάριο χώρο. Η έρευνα αυτή έχει ολοκληρώσει το 100% των στόχων της. Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την περαιτέρω ανάπτυξη αυτής της προσέγγισης για τη θεραπεία της νόσου Πάρκινσον και δημοσιεύθηκαν στο Nature Parkinson's Disease (Vekrellis K et al., 2025).

Ομάδα Δοξάκη: Διερευνήθηκε ο ρόλος των πρωτεϊνών που προσδέονται σε RNA στη ρύθμιση της α-συνουκλεΐνης χρησιμοποιώντας πλασμίδια για υπερέκφραση και αποσιώπηση της πρωτεΐνης HNRNPA1. Αναλύθηκαν η εναλλακτική πολυαδενυλίωση, η πυρηνοκυτταροπλασματική μεταφορά, η αξονική εντόπιση, η σταθερότητα των μεταγράφων και τα πρωτεϊνικά επίπεδα.

Ομάδα Ξυλούρη: Στα κυτταρικά μοντέλα της ΝΠ διερευνώνται πιθανοί μηχανισμοί νευροεκφύλισης, εστιάζοντας στο ρόλο των πρωτεολυτικών μονοπατιών, και ιδιαίτερα της αυτοφαγίας, στην απομάκρυνση των τοξικών μορφών α-συνουκλεΐνης. Παράλληλα, διερευνάται ο ρόλος της ενεργοποίησης της σηματοδότησης του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού β (TGFβ) στην εκδήλωση και τη μετάδοση της παθολογίας, τόσο στα παραπάνω κυτταρικά συστήματα, όσο και σε ζωικά μοντέλα. Ως προς τα τελευταία, χρησιμοποιούνται διαγονιδιακοί μύες-αναφοράς για το σηματοδοτικό μονοπάτι της υπεροικογένειας του TGFβ, οι οποίοι επιτρέπουν τη δυναμική παρακολούθηση της ενεργοποίησης του μονοπατιού με τη χρήση της πράσινης (BMP-reporter mice) και της κόκκινης (TGFβ-reporter mice) φθορίζουσας χρωστικής.

Ομάδα Γεωργόπουλου: Σε διαγονιδιακά μοντέλα ποντικών της νόσου Alzheimer's έχει αρχίσει η ανάλυση της απόκριση του περιφερικού ανοσολογικού συστήματος με κυτταρομετρία ροής (FACS) σε σχέση με την εναπόθεση αμυλοειδών πλακών και της

ανοσολογικής απόκρισης στον εγκέφαλο. Έχει γίνει συσχέτιση της απόκρισης αυτής με συγκεκριμένους κυτταρικούς πληθυσμούς, μικρογλοία, T και B κύτταρα. Επιπλέον έχουν δημιουργηθεί: α. ένα νέο διαγονιδιακό μοντέλο το οποίο εκφράζει την GFP πρωτεΐνη για τον εντοπισμό με συνεστική μικροσκοπία των κυττάρων του περιφερικού ανοσοποιητικού συστήματος στον εγκέφαλο β. με στοχευμένη ιστοειδική αδρανοποίηση μέσω IoxP Cre συστήματος η απενεργοποίηση του γονιδίου Ikaros στην μικρογλοία. Όπως έχει ήδη αναφερθεί η ομάδα του Δρ. Σ. Γεωργόπουλου έχει προσδιορίσει σε διαγονιδιακά μοντέλα το γονίδιο Ikaros ως σημαντικό παράγοντα σχετιζόμενο με τη νόσο Alzheimer's αναδεικνύοντας το ρόλο της περιφερικής ανοσίας στη νόσο. Αναμενόμενα αποτελέσματα της μελέτης είναι η δημοσίευση σε διεθνή περιοδικά και δημοσιοποίηση σε διεθνή συνέδρια των αποτελεσμάτων.

ΠΑΡΑΔΟΤΕΑ

Ομάδα Βεκρέλλη: Μέθοδος απομόνωσης και χαρακτηρισμού εξωκυττάρων κυστιδίων. Απομόνωση των κυστιδίων τόσο από μυες φυσικού τύπου αλλά και από μυες μοντέλα της ΝΠ για περεταίρω πρωτεομική ανάλυση για ανεύρεση πιθανών βιοδεικτών στη νόσο του Πάρκινσον.

Ομάδα Δοξάκη: Έκθεση που περιγράφει τους πολλαπλούς μηχανισμούς με τους οποίους η hnRNPA1 ρυθμίζει την έκφραση της α-συνουκλεΐνης στη νόσο του Πάρκινσον.

Ομάδα Ξυλούρη: διερεύνηση του μονοπατιού σηματοδότησης της υπεροικογένειας TGFβ στην παθολογία άλφα συνουκλεΐνης στη νόσο του Πάρκινσον.

Ομάδα Γεωργόπουλου: Μελέτη της νευροφλεγμονής και της περιφερικής ανοσίας σε διαγονιδιακά ζωικά πρότυπα της νόσου Alzheimer's.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΥΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΕ - ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ομάδα Βεκρέλλη: Έχει αναπτυχθεί κατάλληλη μέθοδος απομόνωσης εξωκυττάρων κυστιδίων. Τα ευρήματα προσφέρουν νέες προοπτικές για εύρεση βιοδεικτών. Η έρευνα έχει ολοκληρώσει το 100% των στόχων της.

Ομάδα Δοξάκη: Η έρευνα έχει δείξει τη σημασία του 3'UTR της SNCA και το ρυθμιστικό ρόλο της hnRNPA1. Αποκάλυψε ότι η hnRNPA1 ελέγχει πολλαπλά επίπεδα της γονιδιακής έκφρασης της SNCA, από τη μεταγραφή και εναλλακτική πολυαδενυλίωση έως την ενδοκυττάρια μεταφορά και πρωτεϊνική αποικοδόμηση Τα ευρήματα προσφέρουν νέες προοπτικές για θεραπευτικές προσεγγίσεις στοχεύοντας τη ρύθμιση της έκφρασης της SNCA. Η έρευνα έχει ολοκληρώσει το 100% των στόχων της.

Ομάδα Ξυλούρη: Τα αποτελέσματά μας τόσο από τα κυτταρικά όσο και από τα ζωικά μοντέλα, υπογραμμίζουν μια διαφορική ενεργοποίηση της κανονικής οδού σηματοδότησης της υπεροικογένειας TGFβ, που αξιολογείται με επίπεδα φωσφορυλίωσης αντίστοιχων πρωτεϊνών Smad σε κύτταρα που εκτίθενται σε ανώμαλες διαμορφώσεις πρωτεΐνης α-συνουκλεΐνης (ανασυνδυασμένα ινίδια PFFs ή ινίδια PD που προέρχονται από τον εγκέφαλο ασθενών με νόσο Πάρκινσον), υποδεικνύοντας ενεργοποίηση του μονοπατιού σε διαφορετικές συνθήκες και χρονικά σημεία. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στα κυτταρικά μοντέλα, η αναστολή του υποδοχέα TGFβ1 μετρίασε το σχηματισμό παθολογικών διαμορφώσεων της α-συνουκλεΐνης. Τέτοια δεδομένα υποδεικνύουν μια πιθανή συμβολή της υπεροικογένειας του TGFβ στην εγκαθίδρυση παθολογίας που σχετίζεται με την α-συνουκλεΐνη και ανοίγουν το δρόμο για νέες θεραπευτικές παρεμβάσεις στο πλαίσιο της νόσου Πάρκινσον αλλά και των σχετικών α-Συνουκλεινοπαθειών. Η έρευνα έχει ολοκληρώσει το 100% των στόχων της.

Ομάδα Γεωργόπουλου: Σε διαγονιδιακά μοντέλα ποντικών της νόσου Alzheimer's έχει αναλυθεί ο ρόλος του γονιδίου Ίκαρος στην συμμετοχή του περιφερικού ανοσολογικού συστήματος στην εναπόθεση αμυλοειδών πλακών και την απόκριση της μικρογλοίας στον εγκέφαλο.

