



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

ΦΟΡΕΑΣ: ΙΙΒΕΑΑ

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

Αντικείμενο του έργου

1. Αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα στην πρόσληψη νανοσωματιδίων από μύες έπειτα από ρινική έγχυση ως μέθοδος ανοσοθεραπείας στη ΝΠ. Θα αξιολογηθεί η μείωση της έκφρασης της α-συνουκλείνης σε χαρακτηρισμένο προκλινικό in vivo μοντέλο καθώς και σε κυτταρικές καλλιέργειες.
2. Αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα αντινοσηματικών μορίων (ASOs) στη μείωση της έκφρασης της α-συνουκλείνης σε προκλινικό in vivo μοντέλο. Τα ASOs μείωσαν τα επίπεδα της α-συνουκλείνης και βελτίωσαν τη συμπεριφορά των πειραματόζωνων.
3. Φαρμακολογική/μοριακή τροποποίηση του νευροεκφυλιστικού φαινοτύπου σε ζωικά μοντέλα α-συνουκλείνοπαθειών.

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

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΕΝΟΤΗΤΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ομάδα Βεκρέλλη: Ανάπτυξη πρωτοκόλλου ρινικής χορήγησης νανοσωματιδίων που φέρουν ως φορτίο αναστολείς συσσωμάτωσης ά- συνουκλείνης. Χαρακτηρισμός πρόσληψης και παθολογίας με ανοσοιστοχημεία.

Ομάδα Δοξάκη: Διερευνήθηκε ο ρόλος της HNRNPA1, μιας πρωτεΐνης που προσδένεται σε RNA, στη ρύθμιση της α-συνουκλείνης. Αναλύθηκαν η εναλλακτική πολυαδενυλίωση, η πυρηνοκυτταροπλασματική μεταφορά, η αξονική εντόπιση, η σταθερότητα των μεταγράφων και τα πρωτεϊνικά επίπεδα της α-συνουκλείνης μετά από υπερέκφραση ή αποσιώπηση της HNRNPA1. Χορηγήθηκαν SNCA ASOs σε διαγονιδιακούς επίμους και αναλύθηκαν οι επιδράσεις στα μοριακά, κυτταρικά και συμπεριφορικά επίπεδα. Εξετάστηκαν αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση και την κυτταρική σηματοδότηση.

Ομάδα Ξυλούρη: Φαρμακολογική/μοριακή τροποποίηση του νευροεκφυλιστικού φαινοτύπου σε ζωικά μοντέλα α-συνουκλείνοπαθειών

ΠΑΡΑΔΟΤΕΑ

Ομάδα Βεκρέλλη: Ανάπτυξη πρωτόκολλων λήψης και χαρακτηρισμού εξωσωμάτων από εγκέφαλο μύων.

Ομάδα Δοξάκη: Έλεγχος της αποτελεσματικότητας των ASOs ως πιθανή θεραπεία για τη νόσο Πάρκινσον και συναφείς α-συνουκλείνοπάθειες

Ομάδα Ξυλούρη: Φαρμακολογική/μοριακή τροποποίηση του νευροεκφυλιστικού φαινοτύπου σε ζωικά μοντέλα α-συνουκλείνοπαθειών.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΥΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΕ - ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Η ομάδα Βεκρέλλη εξέτασε τη χρήση νανοσωματιδίων για την μεταφορά νευροπροστατευτικών μορίων σε νευρωνικές καλλιέργειες και νευροεκφυλιστικά μοντέλα μυών της νόσου Parkinson. Ελέγχθηκε η απόδοση πρόσληψης νανοσωματιδίων σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου έπειτα από ρινική χορήγηση σε μοντέλο μυός. Τα αποτελέσματα δείχνουν μεταφορά των νανοσωματιδίων σε όλες τις περιοχές του εγκεφάλου (ραβδωτό, μέλανα ουσία , φλοιός) 4 ώρες μετά τη ρινική χορήγηση. Επιπλέον, πιστοποιήθηκε και η πρόσληψη από διαφορετικούς πληθυσμούς κυττάρων. Σε κυτταρικές καλλιέργειες η χρήση εξωκυττάρων κυστιδίων για τη μεταφορά ειδικών nanoparticles κατά της α-συνουκλείνης συνοδεύτηκε από σημαντική αναστολή πυρήνωσης και συσσωμάτωσης στα κύτταρα. Επιπλέον, η έρευνα έδειξε ότι τα εξωκυττάρια κυστίδια μεταφέρουν ενζυμικές δραστηριότητες ικανές να αποικοδομήσουν συσσωρευμένες (PFF) μορφές της α-συνουκλείνης. 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). Η έρευνα αυτή έχει ολοκληρώσει το 100% των στόχων της.

Η ομάδα Δοξάκη: Χαρακτηρίστηκε ο πολυδιάστατος ρόλος της hnRNPA1 στη ρύθμιση της έκφρασης της α-συνουκλείνης. Η έρευνα 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. Αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα αντινοσηματικών μορίων (ASOs) στη μείωση της έκφρασης της α-συνουκλείνης σε προκλινικό in vivo μοντέλο. Τα ASOs μείωσαν τα επίπεδα της α-συνουκλείνης και βελτίωσαν τη συμπεριφορά των πειραματόζων. Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την περαιτέρω ανάπτυξη αυτής της προσέγγισης για τη θεραπεία της νόσου Πάρκινσον. Η έρευνα αυτή έχει ολοκληρώσει το 100% των στόχων της.

Η ομάδα Ξυλούρη : Στη συγκεκριμένη ενότητα εργασίας, ελέγχθηκαν πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις στο ζωικό μοντέλο των ανθρώπινων ανασυνδυασμένων ινιδίων α-συνουκλείνης (PFF a-Synucleinopathy model). Συγκεκριμένα, με συστηματική χορήγηση ιών (PHP.eB AAVs) που εκφράζουν αντινοσηματικά RNA έναντι της α-συνουκλείνης, προκύπτουν ευεργετικά αποτελέσματα ως προς το σχηματισμό παθολογικών μορφών της πρωτεΐνης, της απώλειας των ντοπαμινεργικών νευρώνων, αλλά και του κινητικού φαινοτύπου. Τα πειράματα αυτά έχουν ολοκληρωθεί και δημοσιεύθηκαν στο έγκριτο διεθνές περιοδικό Acta Neuropathological Communications (Fouka et al, 2025)