



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: Ανάλυση δεδομένων αλληλούχισης επόμενης γενιάς από απομονωμένα κύτταρα πασχόντων με νόσο Alzheimer και Parkinson

ΕΝΟΤΗΤΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ 3: Βιοχημικός και μοριακός χαρακτηρισμός του βιολογικού υλικού με στόχο την ανάδειξη της γενετικής βάσης των νευροεκφυλιστικών νόσων Alzheimer και Parkinson

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (ΦΟΡΕΑΣ): MATTHIEW LAVIGNE (ΙΤΕ)

Ανάλυση δεδομένων αλληλούχισης επόμενης γενιάς από απομονωμένα κύτταρα πασχόντων με νόσο Alzheimer και Parkinson

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Με στόχο την ανάδειξη της γενετικής βάσης νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, όπως η νόσος Alzheimer και η νόσος Parkinson (AD και PD), στο εργαστήριό μας συμβάλαμε μέσω της εφαρμογής αναλύσεων Αλληλούχισης Επόμενης Γενιάς (Next Generation Sequencing, NGS) και Μεθόδων Μηχανικής Μάθησης (Machine Learning, ML) σε ποικίλα δείγματα που σχετίζονται με παθήσεις του εγκεφάλου. Η δυνατότητα συσχέτισης με ακρίβεια, των μεταβολών της γονιδιακής έκφρασης με φαινοτυπικές διαφοροποιήσεις, μπορεί να επεκταθεί περαιτέρω σε συσχέτιση με γενετικές μεταλλάξεις σε μοντέλα στον άνθρωπο ή το ποντίκι. Στο πλαίσιο αυτό, ταυτοποιήσαμε γονίδια και δίκτυα γονιδιακής ρύθμισης που ενδέχεται να διαδραματίζουν καίριο ρόλο στις εν λόγω παθολογίες. Η μεθοδολογία μας βασίζεται στη συστηματική βιολογία, ενσωματώνοντας προσεγγίσεις βιοπληροφορικής και μαθηματικής μοντελοποίησης με την προετοιμασία βιβλιοθηκών και αναλύσεις ολικής γονιδιακής έκφρασης (RNA-seq). Ειδικότερα, στο πλαίσιο συνεργασίας με το εργαστήριο του Καθηγητή Ι. Χαραλαμπίδου (IMBB), υλοποιήθηκε ένα πρώτο ερευνητικό έργο, στο οποίο παράχθηκαν και αναλύθηκαν μεταγραφώματα ανθρώπινων νευρικών προγονικών κυττάρων (NPCs) προερχόμενων από iPSCs, μετά από αγωγή με ENTA-011 και BDNF (<https://www.ebi.ac.uk/ena/browser/view/PRJEB62550>). Στόχος ήταν η διερεύνηση της νευρογένου και νευροπροστατευτικής δράσης ενός νέου αγωνιστή του TrkB σε μοντέλα βλαστοκυττάρων ανθρώπου και ποντικού, της νόσου Alzheimer (Charou D. κ.ά., *Stem Cell Research & Therapy*, 2024).

Σε ένα δεύτερο έργο, διερευνήθηκε η σημασία του γλυκαιμικού ελέγχου σε άτομα με προδιάθεση για νόσο Parkinson, με στόχο την καθυστέρηση της έναρξης και της εξέλιξης της νόσου, όπως υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα RNA-seq (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE291145>). Τα δεδομένα αυτά τεκμηριώνουν ότι η στόχευση της δραστηριότητας του p75NTR μετριάξει τη νευροτοξική επίδραση της υψηλής γλυκόζης σε ντοπαμινεργικούς νευρώνες προερχόμενους από iPSCs (Chanoumidou K. κ.ά., *Research Square*, 2025, preprint). Σε τρίτο έργο, παραχθήκαν και αναλύθηκαν δεδομένα RNA-seq από δείγματα ιπποκάμπου ποντικών p75NTRKO, 5xFAD, 5xFAD/p75NTRKO και WT (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE296390>), με στόχο τη διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο ο υποδοχέας νευροτροφινών p75 διαμορφώνει τη δυναμική της ενήλικης ιπποκαμπικής νευρογένεσης στη νόσο Alzheimer (Paradouroulou M.A. κ.ά., *bioRxiv*, 2025).

Σε συνεργασία με τη Δρ. Φουστέρη (BSRC Fleming), εφαρμόσαμε γονιδιωματικές προσεγγίσεις υψηλής απόδοσης (high throughput), σε ολόκληρο το γονιδίωμα (<https://dataview.ncbi.nlm.nih.gov/object/PRJNA1061543?reviewer=7kr054pud8gveld6k4uc66v2vm>) και διαπιστώσαμε ότι η απουσία λειτουργικής πρωτεΐνης CSB οδηγεί σε καθυστέρηση της μεταγραφικής επιμήκυνσης, αυξημένη τοποθέτηση των +1 νουκλεοσωμάτων και λιγότερο δυναμική δομή χρωματίνης, σε σύγκριση με φυσιολογικά κύτταρα. Η μελέτη μας παρέχει ισχυρά τεκμήρια για τον ρόλο της CSB στη διαμόρφωση του μεταγραφικού και χρωματινικού τοπίου, τόσο σε συνθήκες ομοιόστασης όσο και σε απόκριση σε γενετοξικά ερεθίσματα, προσφέροντας μηχανιστική εξήγηση βασικών πτυχών του φαινοτύπου του συνδρόμου Cockayne (Liakos A. κ.ά., *Ageing Cell*, 2025).

Επιπλέον, σε συνεργασία με την Καθηγήτρια Δ. Καραγωγέως (IMBB), παραχθήκαν και αναλύθηκαν δεδομένα RNA-seq με σκοπό τη μελέτη νέων κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών κατά τη μυελίνωση, και σε απομυελινωτικές παθολογίες, με έμφαση στον ρόλο της ρεσβερατρώλης (RSV) και της δράσης της σε διαφορετικούς τύπους γλοιακών κυττάρων που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη διαδικασία επαναμυελίνωσης.

Παράλληλα, αναπτύξαμε πληθώρα βιοπληροφορικών εργαλείων, μεθόδων και υπολογιστικών μοντέλων με στόχο τη συμβολή στην ιατρική ακριβείας για παθήσεις του εγκεφάλου. Ενδεικτικά, αναπτύχθηκε το scRNA-Explorer, ένα υπολογιστικό εργαλείο που επιτρέπει τη διαδραστική διερεύνηση δεδομένων scRNA-seq και την ανάλυση πιθανών λειτουργιών γονιδίων μέσω συσχετίσεων γονιδιακής έκφρασης (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39237193/>). Παράλληλα, ξεκίνησε η ανάλυση βάσεων δεδομένων με μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος (GWAS) (έναρξη διδακτορικής διατριβής το 2025, υπό την επίβλεψη των Δρ. Lavigne και Καθηγητή Χ. Σπηλιανάκη), με στόχο την κατηγοριοποίηση γενετικών παραλλαγών που σχετίζονται με την ευαισθησία στις νόσους PD και AD. Η έμφαση δίνεται σε μη κωδικοποιητικούς πολυμορφισμούς ενός νουκλεοτιδίου (SNPs) σε ρυθμιστικές περιοχές, όπως οι ενισχυτές (enhancers), με την προσδοκία ότι η μελέτη αυτή θα οδηγήσει στον εντοπισμό νέων γονιδίων κινδύνου και ενδεχομένως στη φαρμακευτική επαναστόχευση (drug repurposing) για νευροεκφυλιστικά νοσήματα.

Τέλος, σημαντικό σκέλος της έρευνάς μας αφορά την ανάπτυξη ολοκληρωμένων υπολογιστικών μεθόδων για τον προσδιορισμό παραγόντων που συνδέουν λειτουργικά συννοσηρότητες, αλλά και εκείνων που διαφοροποιούν τις παθολογικές καταστάσεις. Δεδομένου ότι οι θεραπευτικές παρεμβάσεις σε πρώιμα στάδια των νόσων Alzheimer ή Parkinson είναι πιθανό να είναι αποτελεσματικότερες και να περιορίζουν τις νευρωνικές βλάβες, εργαζόμαστε για την ανάπτυξη νέων υπολογιστικών μοντέλων για την έγκαιρη διάγνωση, την πρόβλεψη του κινδύνου, του χρόνου έναρξης και της βαρύτητας των νόσων αυτών σε υγιή άτομα. Τα δεδομένα NGS που περιγράφονται παραπάνω αναμένεται να αξιοποιηθούν μελλοντικά από τη δική μας κοινοπραξία ή και από εξωτερικά εργαστήρια για την εκπαίδευση αλγορίθμων Μηχανικής Μάθησης, όπως Random Forests, Support Vector Machines και βαθιών Νευρωνικών Δικτύων, με σκοπό τον εντοπισμό των βέλτιστων παραμέτρων πρόβλεψης της νόσου από κλινικά δεδομένα.