



**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:** Η αποκρυπτογράφηση της μοριακής αιτιολογίας νευροεκφυλιστικών ασθενειών με τη χρήση βιοφυσικών εργαλείων / Β. Αναφορές SEC-MALS (δεδομένα μοριακών βαρών), Αναφορά αλληλεπίδρασης Nurr1/RXRα

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

**ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (ΦΟΡΕΑΣ):** ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΓΚΟΥΡΙΔΗΣ (ΙΤΕ)

## Η αποκρυπτογράφηση της μοριακής αιτιολογίας νευροεκφυλιστικών ασθενειών με τη χρήση βιοφυσικών εργαλείων

### Β. Αναφορές SEC-MALS (δεδομένα μοριακών βαρών), Αναφορά αλληλεπίδρασης Nurr1/RXRα, Μεταπτυχιακή διατριβή τεκμηρίωσης πειραμάτων.

#### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Β. Αναφορές SEC-MALS (δεδομένα μοριακών βαρών), Αναφορά αλληλεπίδρασης Nurr1/RXRα, Μεταπτυχιακή διατριβή τεκμηρίωσης πειραμάτων.

#### ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΥΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΕ – ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ολοκλήρωση της ΕΕ4/Β αποσαφήνισε τους μηχανισμούς ολιγομερισμού των σχετιζόμενων υποδοχέων: η γνώση ότι ο Nurr1 λειτουργεί ως μονομερές και ότι η ετεροδιμεροποίηση ελέγχεται ιοντικά είναι κρίσιμη για σχεδιασμό θεραπευτικών παρεμβάσεων. Τα αποτελέσματα ενισχύουν τις συμμαχίες του έργου με άλλες βιοφαρμακευτικές αναζητήσεις και υποστηρίζουν με επαρκή δεδομένα μελλοντικές δοκιμές συνδέσεων μικρών μορίων. Αναλυτικά: Οι Πυρηνικοί Υποδοχείς (ΠΥ) αποτελούν κορυφαία φαρμακολογική κατηγορία· ένα σημαντικό ποσοστό (10–20%) των εγκεκριμένων μικρομοριακών φαρμάκων παγκοσμίως είναι προσδέτες ΠΥ, με μεγάλη οικονομική βαρύτητα, ενώ πληθώρα ενώσεων βρίσκεται σε Ε&Α. Ο Nurr1 (NR4A2), νευροπροστατευτικός ΠΥ, ρυθμίζει γονίδια που ορίζουν το ντοπαμινεργικό φαινότυπο (TH, DDC, VMAT2, DAT) και έχει συνδεθεί ισχυρά με Parkinson και νευροφλεγμονή· στρατηγικές που στοχεύουν έμμεσα το ετεροδιμερές Nurr1:RXR έχουν ήδη δείξει θετικές ενδείξεις. Η ΕΕ4/Β παρείχε μηχανιστική βάση για φαρμακολογική στόχευση: με SEC-MALS τεκμηριώθηκε ότι Nurr1-LBD είναι μονομερές, ότι το RXRα-LBD βρίσκεται σε ταχεία ισορροπία μονομερούς/διμερούς επηρεαζόμενη από το αλάτι, και ότι το ετεροδιμερές Nurr1/RXRα σχηματίζεται ευκρινώς σε χαμηλή ιοντική ισχύ και αποδιατάσσεται σε υψηλότερη. Τα δεδομένα αυτά καθοδηγούν τον σχεδιασμό δοκιμών προσδετών (επιλογή αλατότητας/συγκεντρώσεων, σταθεροποίηση ετεροδιμερούς), και επισημαίνουν αλλοστερικά σημεία ρύθμισης στα LBDs ή στις διεπιφάνειες Nurr1/RXRα ως εναλλακτικούς στόχους με πιθανή πιο εκλεκτική/ασφαλή δράση για εγκεφαλικές νόσους. Οφέλη ανά φορέα. Α. IMBB-ITE: Καθιέρωση pipeline βιοφυσικού χαρακτηρισμού ΠΥ (SEC-MALS → δευτερογενείς δοκιμές/λειτουργικότητα) σε στόχους υψηλής κλινικής αξίας (Nurr1/RXRα). Β. Ακαδημαϊκοί εταίροι: Βάση για in-cell επικύρωση (π.χ. FLIM-FRET) και σύνδεση γονιδιακής ρύθμισης με βιοφυσική ολιγομερισμού—γόνιμο πεδίο για βιοδείκτες. Γ. Παραγωγικός ιστός/SMEs-Pharma: Στόχευση δεύτερης μεγαλύτερης κατηγορίας φαρμακο-στόχων με ορφανά ή allosteric modulator προφίλ· οι όροι ολιγομερισμού που χαρτογραφήθηκαν ενημερώνουν assay conditions για lead discovery σε Nurr1:RXR.