

Δελτίο Τύπου

Τροποποιημένα βακτήρια που παράγουν εκατοντάδες εκατομμύρια διαφορετικά μόρια και επιτυγχάνουν ταχεία και αποτελεσματική ανακάλυψη νέων δυνητικών φαρμάκων

Μελέτη της ερευνητικής ομάδας του Δρ. Γεωργίου Σκρέτα στο Ινστιτούτο Χημικής Βιολογίας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών (ΙΧΒ-ΕΙΕ) που δημοσιεύτηκε πρόσφατα στο επιστημονικό περιοδικό *Science Advances*, περιγράφει την ανάπτυξη τροποποιημένων βακτηριακών κυττάρων με την ικανότητα:

- ❑ να παράγουν εκατοντάδες εκατομμύρια διαφορετικά μόρια, και
- ❑ να επιτυγχάνουν τη γρήγορη, εύκολη και αποτελεσματική ανακάλυψη δυνητικά θεραπευτικών ενώσεων κατά ασθενειών που προκαλούνται από «τσαλακωμένες» πρωτεΐνες, όπως η νόσος Alzheimer.

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, πάνω από 50 ανθρώπινες ασθένειες, όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson, ο διαβήτης τύπου 2, ορισμένες μορφές καρκίνου κ.α., χαρακτηρίζονται από ένα κοινό μοριακό υπόβαθρο: την προβληματική αναδίπλωση συγκεκριμένων πρωτεϊνών ή -με πιο απλά λόγια- με το «τσαλάκωμα» ορισμένων πρωτεϊνών που βρίσκονται στα κύτταρά μας. Ως αποτέλεσμα αυτού του «τσαλακώματος», οι συγκεκριμένες πρωτεΐνες εμφανίζουν έντονη τάση να προσκολλώνται η μία πάνω στην άλλη. Έτσι, δημιουργούνται τελικά «πακετάκια» πρωτεϊνών (συσσωματώματα), τα οποία έχουν μικρά (ολιγομερή) ή μεγαλύτερα μεγέθη (ινίδια). Η νόσος Alzheimer, για παράδειγμα, σχετίζεται άμεσα με την προβληματική αναδίπλωση και συσσώματωση μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται β-αμυλοειδής. Μελέτες των τελευταίων ετών έχουν δείξει ότι τα πρωτεϊνικά αυτά «πακετάκια» του β-αμυλοειδούς είναι τοξικά για συγκεκριμένα είδη νευρικών κυττάρων. Συνθήκες που ευνοούν τη συσσώρευση των συσσωματωμάτων αυτών στον ανθρώπινο εγκέφαλο, π.χ. γήρανση, προωθούν το μαζικό νευρωνικό θάνατο και οδηγούν τελικά στο νευροεκφυλισμό και την εμφάνιση των συμπτωμάτων της άνοιας (Εικόνα 1).

Λόγω του τεράστιου κοινωνικο-οικονομικού τους αντίκτυπου, η ερευνητική κοινότητα τα τελευταία χρόνια έχει επενδύσει σημαντικά στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων κατά των ασθενειών προβληματικής πρωτεϊνικής αναδίπλωσης. Παρόλ' αυτά, η πλειοψηφία τους παραμένει ανίατη, ενώ οι καθιερωμένες μεθοδολογίες ανακάλυψης νέων βιοδραστικών ενώσεων είναι ιδιαίτερος χρονοβόρος και δαπανηρές.

Με σκοπό την επιτάχυνση της διαδικασίας ανακάλυψης νέων φαρμάκων, μία ομάδα επιστημόνων καθοδηγούμενη από τον Δρ. Γεώργιο Σκρέτα στο ΙΧΒ-ΕΙΕ δημιούργησαν τροποποιημένα βακτήρια, τα οποία επιτρέπουν την παραγωγή ενός αξιοσημείωτα μεγάλου

αριθμού μορίων προς εξέταση, καθώς και την ταυτόχρονη αξιολόγησή τους ως προς την ικανότητά τους να επιδιορθώνουν την προβληματική αναδίπλωση και να αποτρέπουν τη συσσωμάτωση των πρωτεϊνών-στόχων. Αποτέλεσμα της διπλής αυτής νέας ιδιότητας των τροποποιημένων βακτηρίων είναι η εύκολη, γρήγορη και αποτελεσματική ανακάλυψη νέων βιοδραστικών ενώσεων κατά των ασθενειών-στόχων.



[["Beta-Amyloid Plaques and Tau in the Brain"](#) by [National Institutes of Health \(NIH\)](#) is licensed under [CC BY-NC 2.](#)]

Εικόνα 1. Συσσωματώματα του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου (αμυλοειδείς πλάκες) που εμφανίζονται στους νευρώνες του εγκεφάλου των ασθενών που πάσχουν από νόσο Alzheimer.

Στη μελέτη που δημοσιεύτηκε στο επιστημονικό περιοδικό ***Science Advances***, η επιστημονική ομάδα του Δρ. Σκρέτα -σε συνεργασία με την ομάδα της Δρ. Νίκης Χονδρογιάννη από το ΙΧΒ-ΕΙΕ και του Καθ. Michele Vendruscolo από το Πανεπιστήμιο του Cambridge στο Ηνωμένο Βασίλειο- παρουσιάζουν για πρώτη φορά τη δημιουργία μιας συλλογής (συνδυαστικής βιβλιοθήκης όπως είθισται να ονομάζεται) περίπου 200 εκατομμυρίων διαφορετικών μορίων και την ταυτόχρονη αξιολόγησή της με σκοπό την ανίχνευση μορίων που αποτρέπουν το «τσαλάκωμα» του β-αμυλοειδούς.

Εφαρμογή της διαδικασίας αυτής οδήγησε στον εντοπισμό περισσότερων από 400 νέα βιοδραστικά μόρια με την ικανότητα να αναστέλλουν την παθογόνο συσσωμάτωση του β-αμυλοειδούς, τόσο σε επίπεδο απομονωμένης πρωτεΐνης, όσο και σε ζωικά μοντέλα της νόσου Alzheimer σε νηματώδεις σκώληκες. Επιπλέον, η μελέτη αυτή περιγράφει πως η συγκεκριμένη βακτηριακή πλατφόρμα μπορεί να συνδυαστεί με τεχνικές αλληλούχησης DNA

νέας γενιάς, ώστε να επιτρέπει τον εύκολο και γρήγορο προσδιορισμό των δομικών στοιχείων των βιοδραστικών μορίων που είναι υπεύθυνα για τις ευεργετικές τους ιδιότητες και απαραίτητα για τη βέλτιστη αποτελεσματικότητά τους. Η γνώση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική ώστε να επιτευχθεί η ταχεία μετάβαση των αρχικών βιοδραστικών ενώσεων στη συνέχεια σε ενώσεις-οδηγούς και, τελικά, σε νέα φάρμακα.

Για τα μόρια που έχουν προκύψει ως αποτέλεσμα της συγκεκριμένης μελέτης έχει υποβληθεί αίτηση για την απόκτηση διπλώματος ευρεσιτεχνίας. Παράλληλα, ο Δρ. Σκρέτας και οι συνεργάτες του έχουν ήδη ξεκινήσει την μελέτη των μορίων αυτών σε προκλινικό επίπεδο με σκοπό τη μελλοντική εισαγωγή τους σε κλινικές δοκιμές κατά της νόσου Alzheimer.

Η ερευνητική ομάδα του Δρ. Σκρέτα εφαρμόζει την καινοτόμο αυτή τεχνολογία κατά περισσότερων πρωτεϊνών-στόχων, με σκοπό την ανακάλυψη νέων δυνητικά θεραπευτικών ενώσεων κατά ενός μεγάλου εύρους σοβαρών ασθενειών, όπως η πλάγια μυοτροφική σκλήρυνση, η νόσος Huntington και η συστηματική αμυλοείδωση.

Αναφορά Επιστημονικού Άρθρου:

“Bacterial production and direct functional screening of expanded molecular libraries for discovering inhibitors of protein aggregation”

Dafni C. Delivoria, Sean Chia, Johnny Habchi, Michele Perni, Ilias Matis,
Nikoletta Papaevgeniou, Martin Reczko, Niki Chondrogianni, Christopher M. Dobson,
Michele Vendruscolo and Georgios Skretas*

Science Advances. 5: eaax5108 (2019)

ScienceAdvances
AAAS's open-access journal

“Bacterial production and direct functional screening of expanded molecular libraries for discovering inhibitors of protein aggregation”

D.C. Delivoria et al.
eaax5108



DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax5108>
<https://advances.sciencemag.org/content/5/10/eaax5108/tab-article-info>

***Επικοινωνία:**

Δρ. Γεώργιος Σκρέτας
Ινστιτούτο Χημικής Βιολογίας
Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών
Λεωφόρος Βασιλέως Κωνσταντίνου 48, 11635 Αθήνα
Τηλ: 2107273736
Email: gskretas@iee.gr