

## **Σύντομη αποτίμηση του έργου ΣΘΕΝΟΣ**

### **I. Οργανωτική Δομή, Επικοινωνία και Διάχυση**

#### **A. Επιτροπή παρακολούθησης- Υπεύθυνοι ΕΕ- Συναντήσεις Εργασίας- Νέοι Ερευνητές**

1. Συγκροτήθηκε Επιστημονική Γνωμοδοτική και Συμβουλευτική Επιτροπή (ΕΓΣΕ) παρακολούθησης του έργου που απαρτίζεται από τρεις επιφανείς επιστήμονες με γνωστικά αντικείμενα που καλύπτουν όλο το φάσμα δράσεων του έργου: Καθ. Μ. Κουτσιλιέρης, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ; Καθ. Σ. Ευθυμιόπουλος, Τμήμα Βιολογίας, ΕΚΠΑ; Καθ. Α. Τσοτίνης, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ. Η επιτροπή ενημερώθηκε σε εξαμηνιαία βάση για την πορεία του έργου, παρακολούθησε την αρχική και την τελική συνάντηση εργασίας και αξιολόγησε τη πορεία του ΣΘΕΝΟΣ σε αντικειμενική βάση με δύο εκθέσεις.

2. Οργανώθηκαν στο Ινστιτούτο συνολικά 4 Συναντήσεις Εργασίας με την συμμετοχή όλων των εμπλεκόμενων στην υλοποίηση του έργου, όπου παρουσιάστηκαν και συζητήθηκαν από όλα τα μέλη του ΙΒΦΧΒ τα αποτελέσματα που αποτυπώνουν την πορεία εξέλιξής του και σχεδιάστηκαν τα επόμενα βήματα.

3. Πραγματοποιήθηκε εποπτεία της προόδου σε βραχυπρόθεσμη κλίμακα με ευθύνη των συντονιστών ΕΕ (Δρ Μ. Ζερβού και Δρ Σ. Ζωγράφου, Δρ Θ. Καλογεροπούλου, Δρ Μ. Αλέξης, Δρ Β. Ζουμπουρλής, Δρ Α. Ξενάκης και Dr Β. Steele και συχνών συναντήσεων των εμπλεκόμενων ανά ΕΕ και/η ανά φαρμακευτικό στόχο.

4. Δημιουργήθηκαν 32 νέες θέσεις εργασίας στην έρευνα

#### **B. Διάχυση πληροφορίας-Δικτύωση του ΣΘΕΝΟΣ**

Εγκαθίδρυση της επικοινωνίας του δικτύου με ομόλογα ερευνητικά δίκτυα σε εθνικό και διεθνές επίπεδο και η διάχυση των αποτελεσμάτων και επιτευγμάτων του έργου στην κοινωνία

1. Πραγματοποιήθηκε επικοινωνία του ΣΘΕΝΟΣ με το πρωτοπόρο στην ανάπτυξη αντικαρκινικών φαρμάκων Institute for Cancer Research, Sutton, Surrey και με πρόσκληση συμμετοχής καταξιωμένων ερευνητών του στο Συμπόσιο που πραγματοποιήθηκε στο ΕΙΕ το Δεκέμβριο 2015.

2. Δημοσιεύτηκαν ή πρόκειται να δημοσιευτούν 11 εργασίες σχετικές με το ΣΘΕΝΟΣ, καθώς και 31 ανακοινώσεις σε συνέδρια

### **Γ. Η διερεύνηση των μηχανισμών αξιοποίησης των αποτελεσμάτων και επιτευγμάτων του έργου.**

1. Διοργανώθηκε με επιτυχία (Δεκέμβριος 2015) συμπόσιο για στοχευμένη ανάπτυξη φαρμάκων με προσκεκλημένους ερευνητές από τον ακαδημαϊκό χώρο και από φαρμακευτικές εταιρείες της Ευρώπης και της Ελλάδας και συμμετοχή πλέον των 150 Συνέδρων.
2. Διερευνώνται οι δυνατότητες αξιοποίησης των ερευνητικών αποτελεσμάτων του έργου ΣΘΕΝΟΣ. Έχουν υποβληθεί 2 σχετικά διπλώματα ευρεσιτεχνίας (ΔΕ) και προγραμματίζεται η υποβολή 3 επιπλέον ΔΕ.
3. Εξ άλλου, τα επιτεύγματα του ΣΘΕΝΟΣ θα αξιοποιηθούν περαιτέρω με υποβολή νέων ερευνητικών προτάσεων χρηματοδότησης.

## **II. Κυριώτερα Επιστημονικά Ευρήματα του έργου ΣΘΕΝΟΣ**

### **ΣΤΟΧΟΣ ΠΡΩΤΕΑΣΩΜΑ**

Ταυτοποιήθηκαν 10 πρωτεασωμικοί ενεργοποιητές σε δοκιμές *in cellulo*, τρεις ως δομικοί ενεργοποιητές (ενεργοποίηση απομονωμένου πρωτεασωμικού συμπλόκου στον δοκιμαστικό σωλήνα) και οι υπόλοιποι ως ενεργοποιητές της μεταγραφής του πρωτεασώματος. Πέντε από αυτούς εμφάνισαν αντιγηραντική δράση προκαλώντας επιμήκυνση του προσδόκιμου ζωής ανθρώπινων πρωτογενών ινοβλαστών, ενώ δύο εμφάνισαν και παράλληλη αντιγηραντική δράση στο μοντέλο-οργανισμό *C. elegans* οδηγώντας σε επιμήκυνση του οργανισμικού προσδόκιμου ζωής. Οι ενεργοποιητές με αντιγηραντική δράση στο κυτταρικό μοντέλο προκαλούν παράλληλη σημαντική μείωση του κυτταρικού οξειδωτικού φορτίου. Τέλος, ταυτοποιήθηκαν και 7 πρωτεασωμικοί αναστολείς *in cellulo*, τρεις από τους οποίους προκαλούν αναστολή του πρωτεασώματος *in vitro* (δομικοί αναστολείς).

### **ΣΤΟΧΟΣ BRAFV600E**

Δημιουργία και επικύρωση φαρμακοφόρου μοντέλου που χρησιμοποιήθηκε για εικονική σάρωση 6,5 εκ. ενώσεων. Τα μόρια που ταιριάζουν καλύτερα στο μοντέλο (58.213) μελετήθηκαν με *in silico* tests πρόσδεσης στο BRAFV600E σημείο πρόσδεσης και επελέγησαν 265 ενώσεις και αγοράστηκαν 16 από αυτές τις ενώσεις

Συνολικά έγινε βιολογική αποτίμηση 44 ενώσεων σε κυτταρικά μοντέλα καρκίνου με BRAFV600 μετάλλαξη: 16 ενώσεις που επιλέχθηκαν με βάση το φαρμακοφόρο μοντέλο μετά από *in silico* μελέτες πρόσδεσης και 28 αρχικές συνθετικές ενώσεις

Δύο ενώσεις έδειξαν ειδική αναστολή της μεταλλαγμένης BRAFV600E σε  $\mu\text{M}$  συγκεντρώσεις σε *in vitro kinase assay*, μάλιστα είναι επιλεκτικές στη BRAFV600E σε σχέση με τη φυσιολογική BRAF κινάση και στα κυτταρικά μοντέλα. Θα χρησιμοποιηθούν για την σύνθεση αναλόγων ενώσεων –οδηγών για τη BRAFV600E

Παράλληλα: Έγινε σύνθεση 26 ενώσεων, ένας έλεγχος *in vivo* αντικαρκινικής δράσης

### **Ανάπτυξη μη στεροειδών επιλεκτικών αγωνιστών του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών (GR)**

Δημιουργία και επικύρωση φαρμακοφόρου μοντέλου που χρησιμοποιήθηκε για εικονική σάρωση 7,8 εκ. ενώσεων (βιβλιοθήκη Ambinter).

Βιολογική αποτίμηση 126 ενώσεων, μεταξύ των οποίων,

14 ενώσεις που επιλέχθηκαν με βάση το φαρμακοφόρο μοντέλο μετά από *in silico* μελέτες πρόσδεσης και προσομοιώσεων Μοριακής Δυναμικής

Η βιολογική αποτίμηση ανέδειξε μία ένωση, από αυτές που επιλέχθηκαν με την εικονική σάρωση, με το επιθυμητό βιολογικό προφίλ (δυσνητικός μη στεροειδής επιλεκτικός αγωνιστής του GR).

### **ΣΤΟΧΟΣ p53(Y220C)**

Κατασκευή πολύ μεγάλης συνδυαστικής βιβλιοθήκης τυχαίων κυκλικών επταπεπτιδίων. Κατασκευή γενετικού συστήματος σάρωσης υψηλής απόδοσης για τον εντοπισμό αλληλουχιών κυκλικών πεπτιδίων με την ικανότητα να αυξάνουν τη σταθερότητα της πρωτεΐνης p53(Y220C)

Σάρωση της παραπάνω βιβλιοθήκης και εντοπισμός αλληλουχιών κυκλικών πεπτιδίων με την ικανότητα να αυξάνουν το φθορισμό και τη διαλυτότητα της πρωτεϊνικής χίμαιρας p53(Y220C)

*In silico* μελέτη της πρόσδεσης των επιλεγμένων κυκλικών πεπτιδίων με την p53(Y220C) με υπολογιστικές μεθόδους μοριακής δυναμικής – Εντοπίστηκε πιθανό σημείο πρόσδεσης και ότι αυτή οδηγεί σε σταθεροποίηση της δομής της πρωτεΐνης.

### ***Έλεγχος τοξικότητας :***

Εγινε ανάπτυξη ενός πρότυπου συστήματος ελέγχου της τοξικότητας

Οι επιλεγμένες ενώσεις έχουν ελεγχθεί και έχουν βρεθεί μη τοξικές

### ***Ανάπτυξη νανοσυστημάτων μεταφοράς βιοδραστικών ενώσεων***

Ανάπτυξη νέων νανοσυστημάτων για την μεταφορά και στοχευμένη εναπόθεση βιοδραστικών ενώσεων με:

νανοδιασπορές νανο-γαλακτώματος και συστήματα εγκλεισμού και μεταφοράς με νέα δενδριμερή

Επίτευξη αποτελεσματικού εγκλεισμού βιοδραστικών ενώσεων στα προτεινόμενα νανοσυστήματα.

Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των νανοσυστημάτων ως ενεργών μεταφορέων βιοδραστικών ενώσεων.