



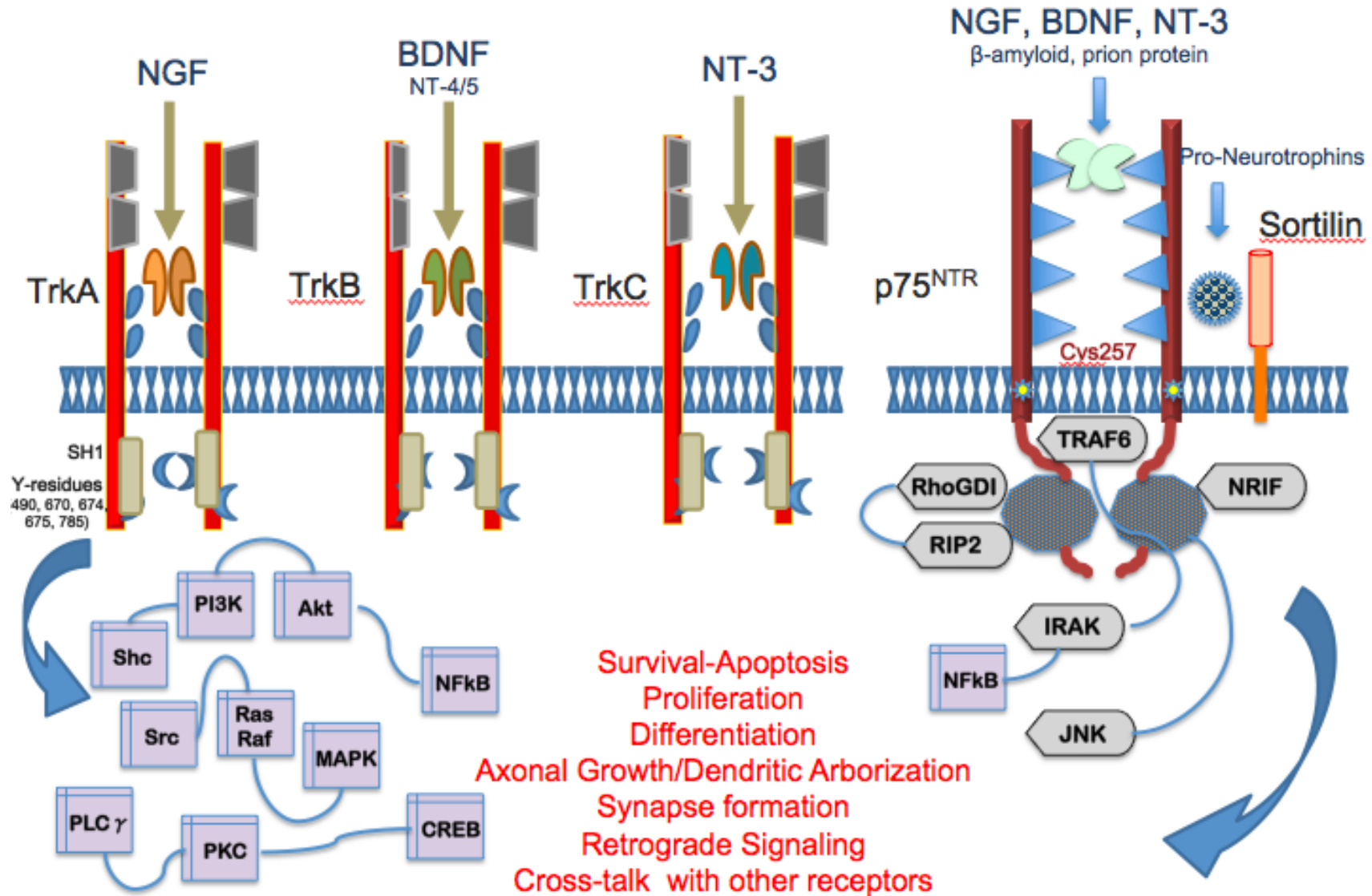
Οι μικρονευροτροφίνες ως νέοι δραστικοί αγωνιστές του υποδοχέα των νευροτροφινών

Κιρκιλέση Όλγα
Υποψήφια Διδάκτωρ
Ινστιτούτο Χημικής βιολογίας
Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών

ΝΕΥΡΟΤΡΟΦΙΝΕΣ

- ❖ Οι νευροτροφίνες αποτελούν μια οικογένεια πρωτεϊνών οι οποίες ελέγχουν διάφορες λειτουργίες που σχετίζονται με την επιβίωση, ανάπτυξη και λειτουργία των νευρώνων, στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, όπως η αύξηση των νευραξόνων, η δενδριτική διακλάδωση και η πλαστικότητα των συνάψεων.
- ❖ Στην οικογένεια των νευροτροφινών ανήκουν ο νευροαξητικός παράγοντας (NGF), ο προερχόμενος από τον εγκέφαλο νευροτροφικός παράγοντας (BDNF), η νευροτροφίνη-3 (NT-3) και η νευροτροφίνη-4/5 (NT-4/5).

Neurotrophins signaling



- ❖ Η νευροεκφύλιση οφείλεται εν μέρει σε αλλαγές των νευροτροφινών ή/και των υποδοχέων τους.
- ❖ Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της AD και μεταβολών στην αξονική μεταφορά των νευροτροφινών.
- ❖ Απορρύθμιση του p75^{NTR} στους νευρώνες έχει αναφερθεί στην MND και τα επίπεδά του στα ούρα έχουν προταθεί ως πιθανός βιοδείκτης της νόσου.
- ❖ Στο ΚΝΣ ο NGF παίζει βασικό ρόλο στην επιβίωση και λειτουργία των χολινεργικών νευρώνων του βασικού προσθίου εγκεφάλου που επηρεάζονται στην AD.
- ❖ Ο NGF προστατεύει από την νευροτοξικότητα που οφείλεται στο β-αμυλοειδές και στη φωσφορυλίωση της tau, δύο σημαντικοί παράγοντες της παθοφυσιολογίας της AD.

- ❖ Ο NGF προστατεύει τους νευρώνες του αμφιβληστροειδούς στο γλαύκωμα και το οξειδωτικό στρες.
- ❖ Οι νευροτροφίνες έχουν προταθεί ως πιθανά θεραπευτικά μέσα για νευροεκφυλιστικά νοσήματα όπως η AD, PD, ALS και η MS.
- ❖ **Μειονεκτήματα των νευροτροφινών**
Ακατάλληλες φαρμακοκινητικές ιδιότητες
Ευαισθησία σε πρωτεόλυση
Περιορισμένη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού
Περιορισμένη ικανότητα διάχυσης στους ιστούς

Ενδοκοιλιακή έγχυση NGF σε ασθενείς με AD είχε θετικά αποτελέσματα αλλά σημαντικές παρενέργειες όπως πόνο στην πλάτη και απώλεια βάρους.

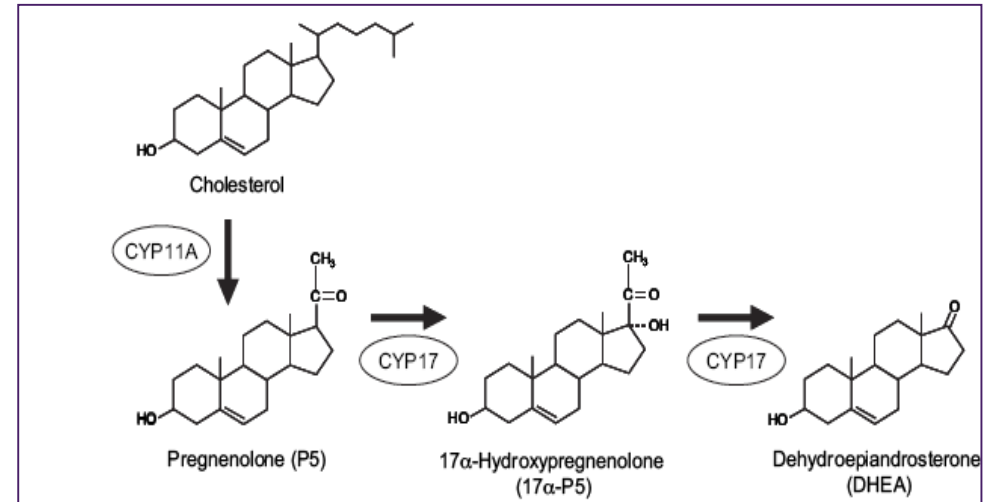
Ενδορραχιαία έγχυση BDNF σε ασθενείς με ALS είχε παρενέργειες χωρίς κλινική βελτίωση.

In vivo γονιδιακή θεραπεία και η χρήση εμφυτεύματος για την χορήγηση NGF είναι σε κλινικές δοκιμές.



Ανάπτυξη Μικρομοριακών Μιμητών των Νευροτροφινών

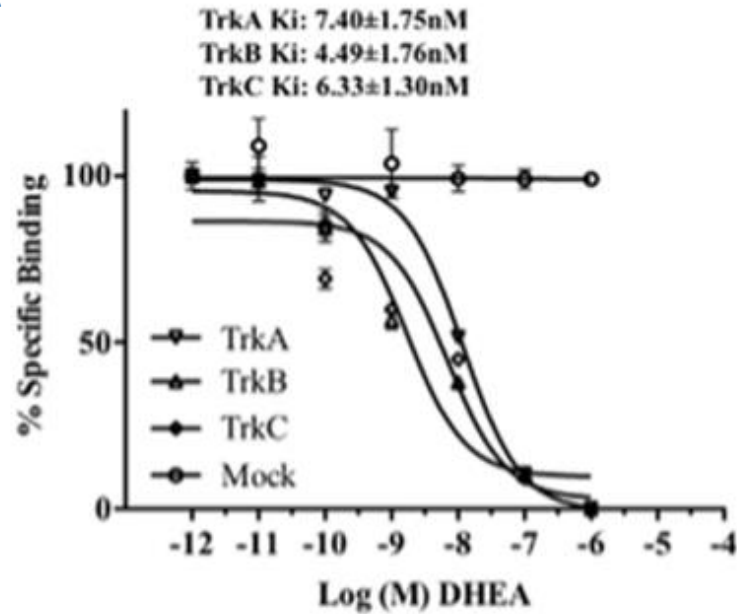
Η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) εμφανίζει νευροπροστατευτική δράση *in vitro* και *in vivo*.



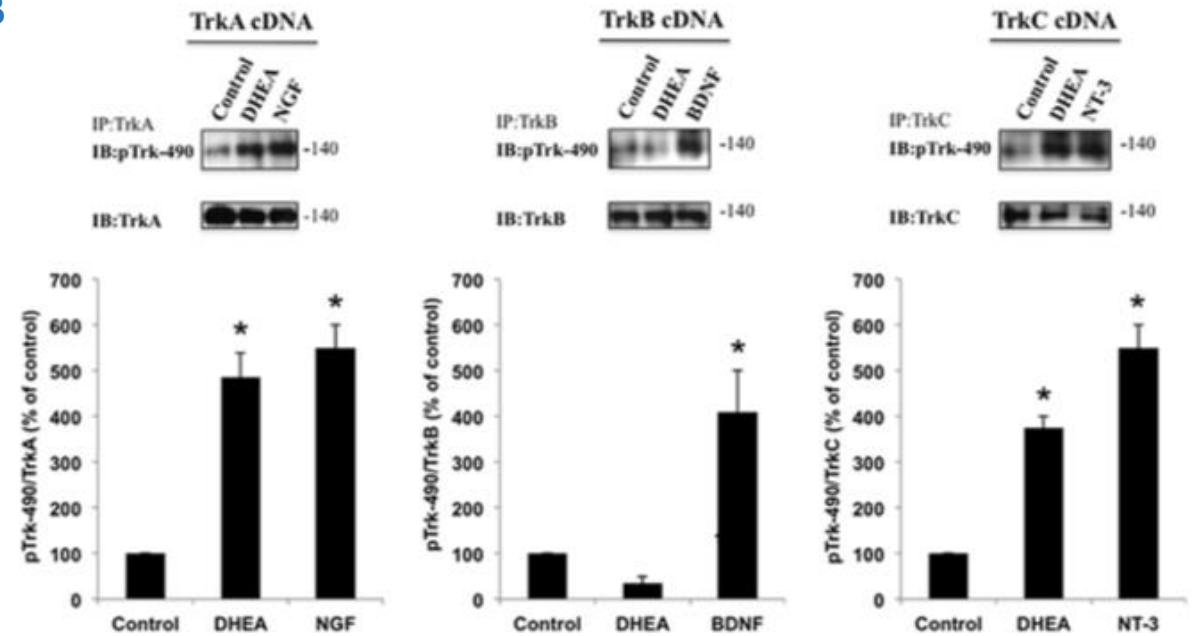
- ❖ Συντίθεται στους νευρώνες και στη γλοία.
- ❖ Τα επίπεδά της μειώνονται προϋούσης της ηλικίας, σε νευροεκφυλιστικές καταστάσεις, χρόνιο στρες και σε φλεγμονή.
- ❖ Προστατεύει την επαγόμενη από MPTP μείωση της ντοπαμίνης και την αποπτωτική απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων σε τρωκτικά και πρωτεύοντα θηλαστικά
- ❖ Έχει δείξει προστατευτική δράση στο μοντέλο πειραματικής αλλεργικής εγκεφαλομυελίτιδας

Η DHEA προσδένεται στους υποδοχείς των νευροτροφινών

A



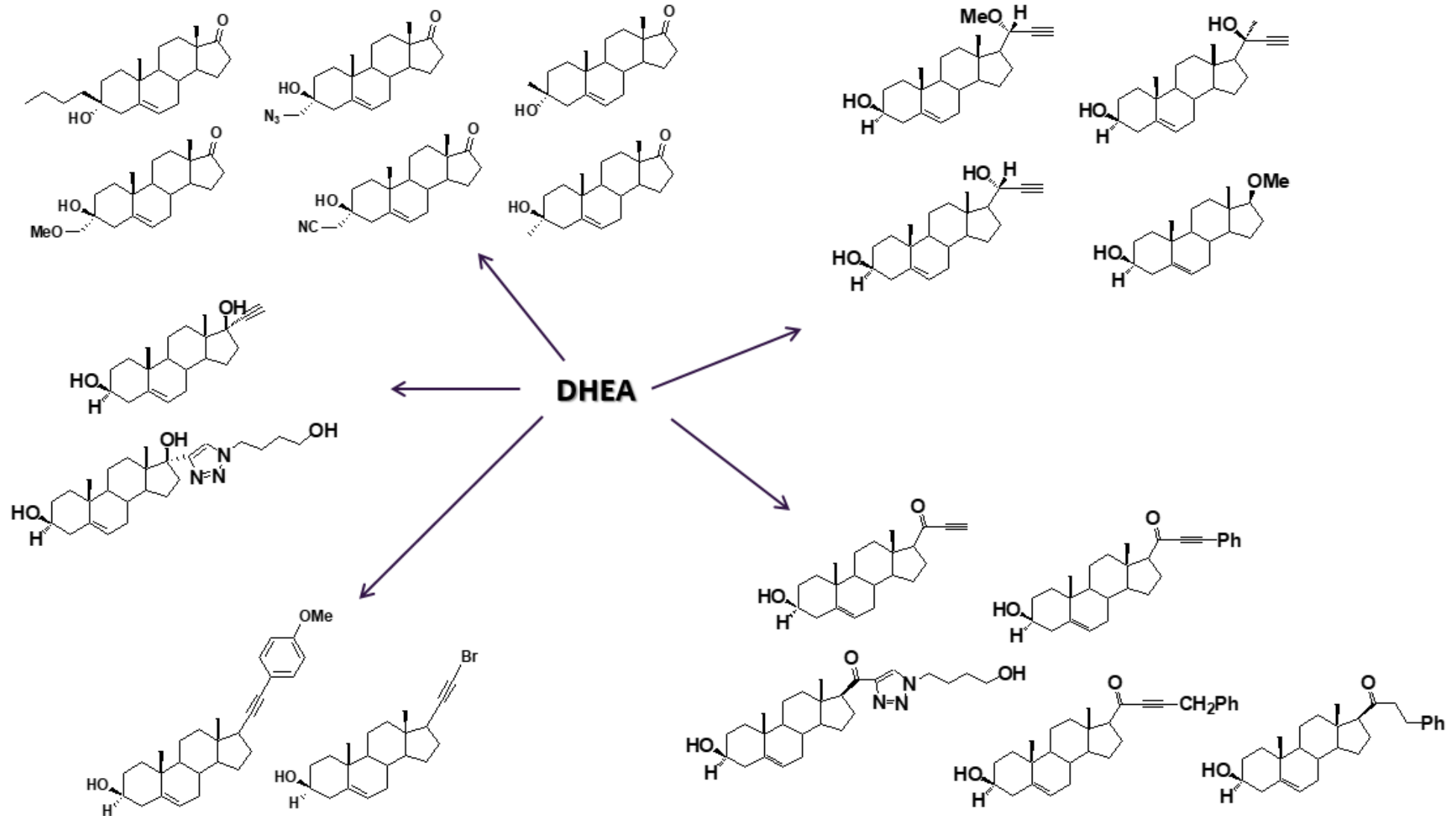
B



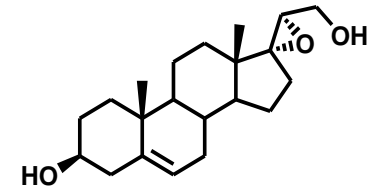
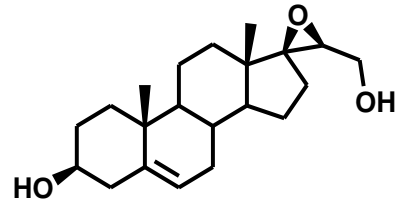
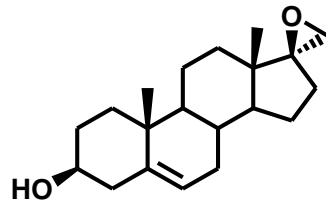
Lazaridis, I.; Charalampopoulos, I.; Alexaki, V.I.; Avlonitis, N.; Pediaditakis, I.; Efstathopoulos, P.; Calogeropoulou, T.; Castanas, E.; Gravanis, A. "Neurosteroid Dehydroepiandrosterone interacts with Nerve Growth Factor (NGF) receptors, preventing neuronal apoptosis" *PLoS Biology* 2011, 9 (4): e1001051.

Pediaditakis, I.; Iliopoulos, I.; Theologidis, I.; Delivanoglou, N.; Margioris, A.N.; Charalampopoulos, I.; Gravanis, A. "Dehydroepiandrosterone: an ancestral ligand of neurotrophin receptors" *Endocrinology* 2015 156 (1): 16-23.

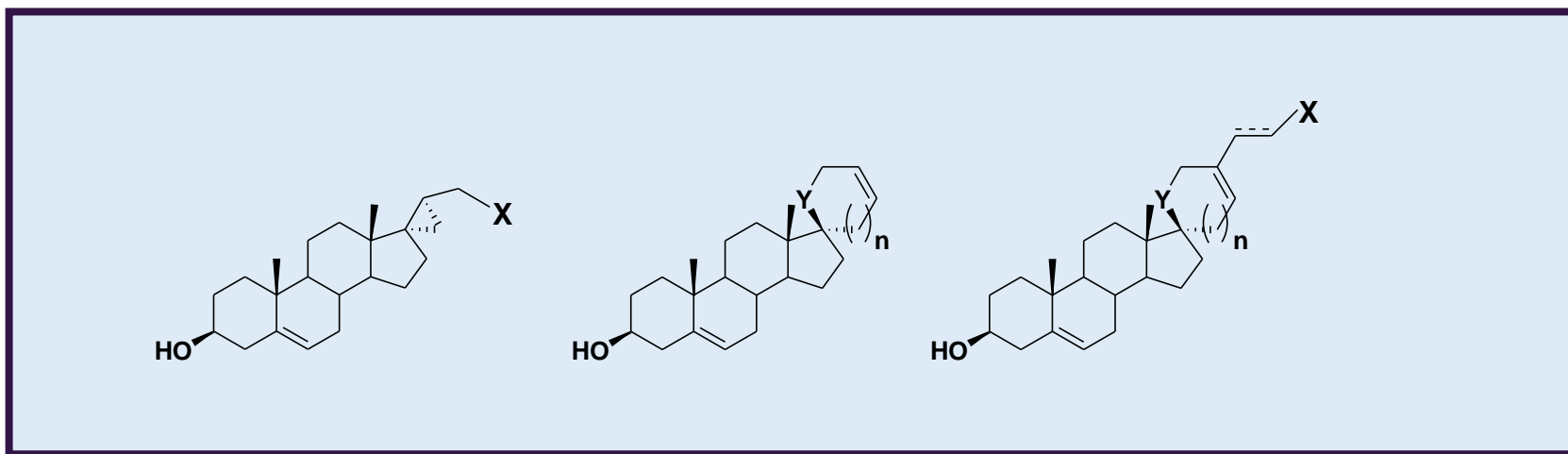
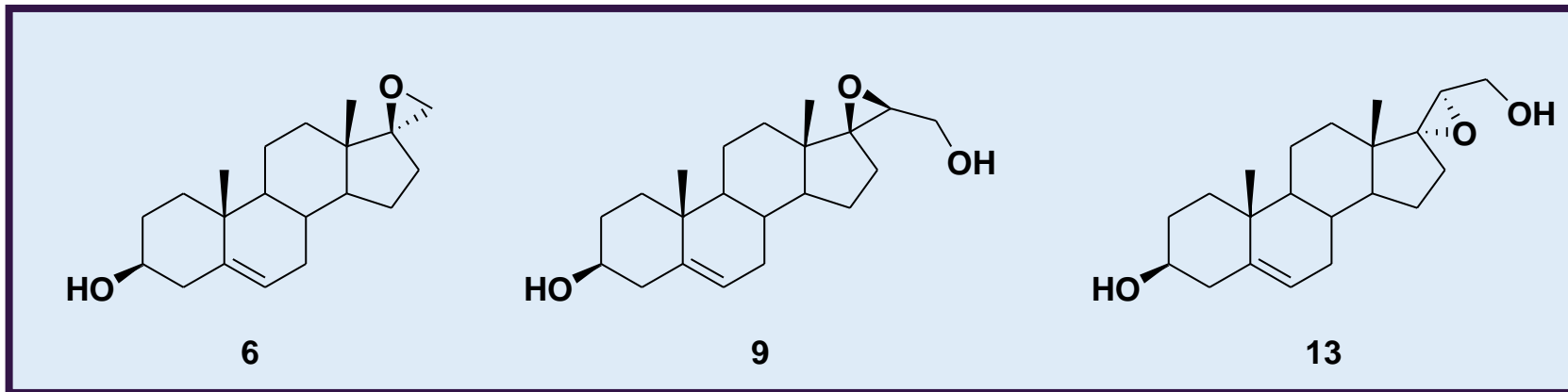
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΤΗΣ ΔΕΥΔΡΟΕΠΙΑΝΔΡΟΣΤΕΡΟΝΗΣ



17-ΣΠΕΙΡΟ ΑΝΑΛΟΓΑ ΤΗΣ DHEA

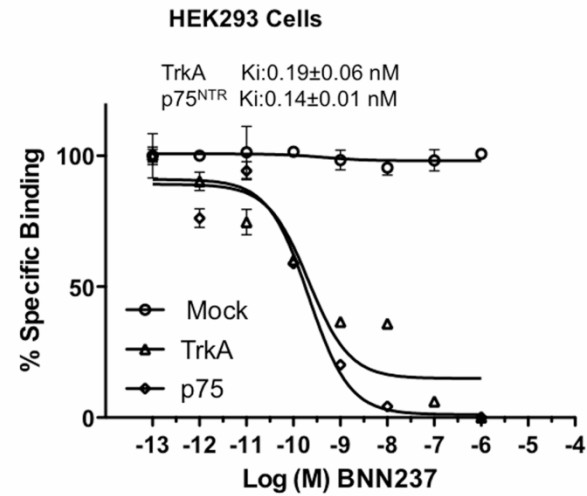


Σχέσεις Δομής-Δραστηκότητας

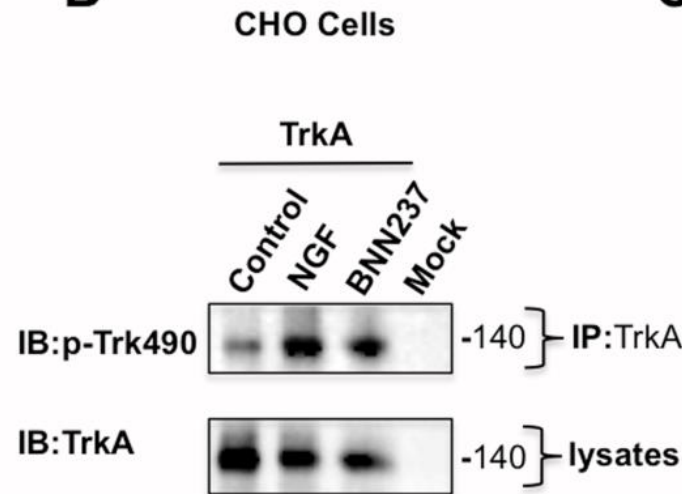


Η ένωση BNN237 συνδέεται εκλεκτικά με τους υποδοχείς TrkA και p75NTR

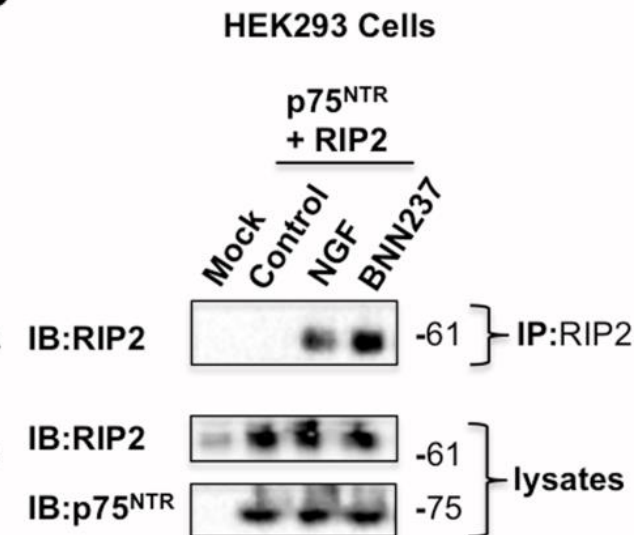
A



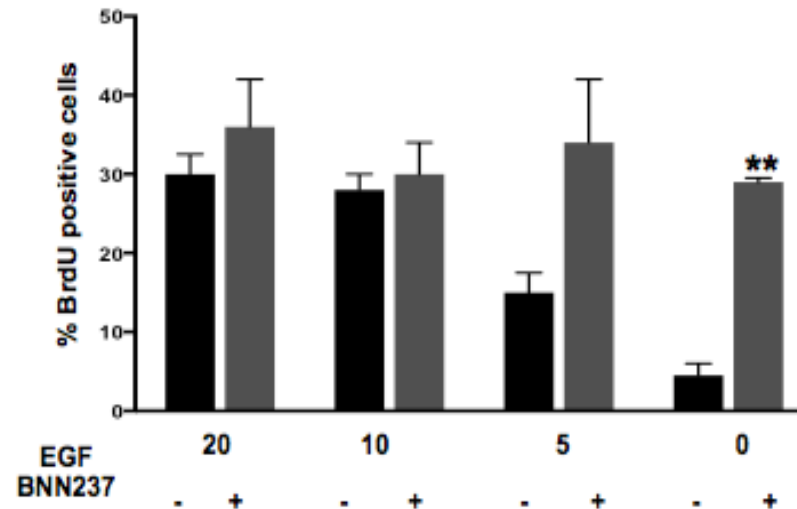
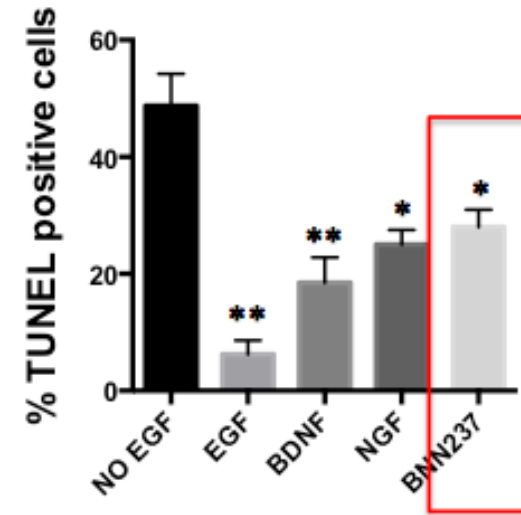
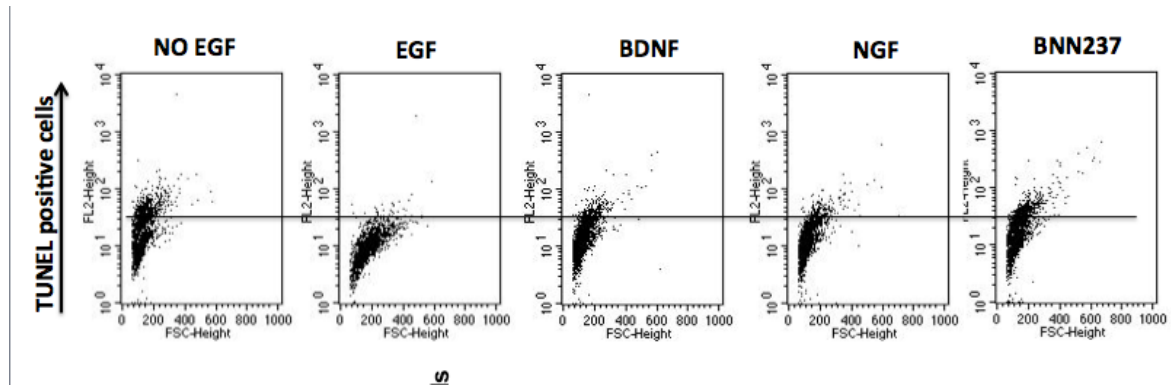
B



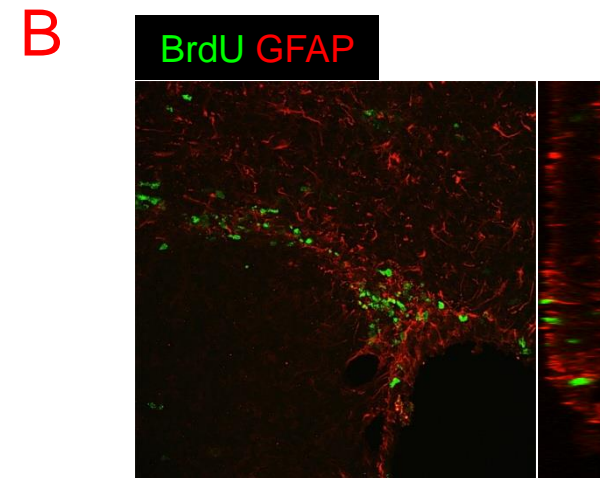
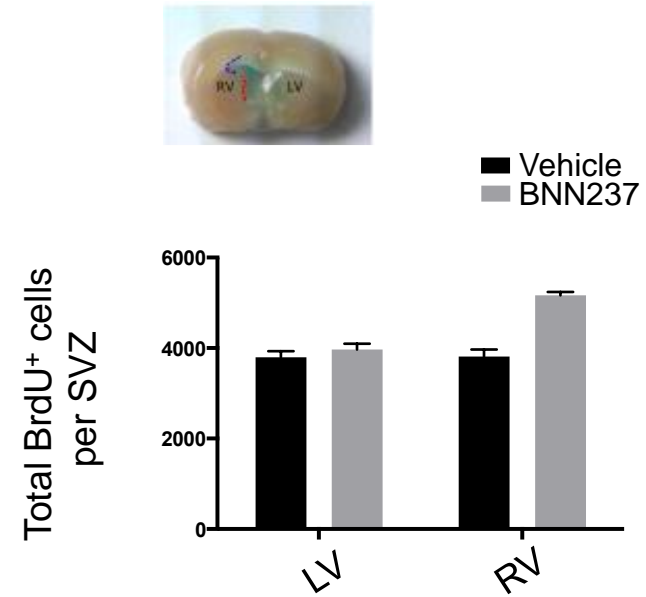
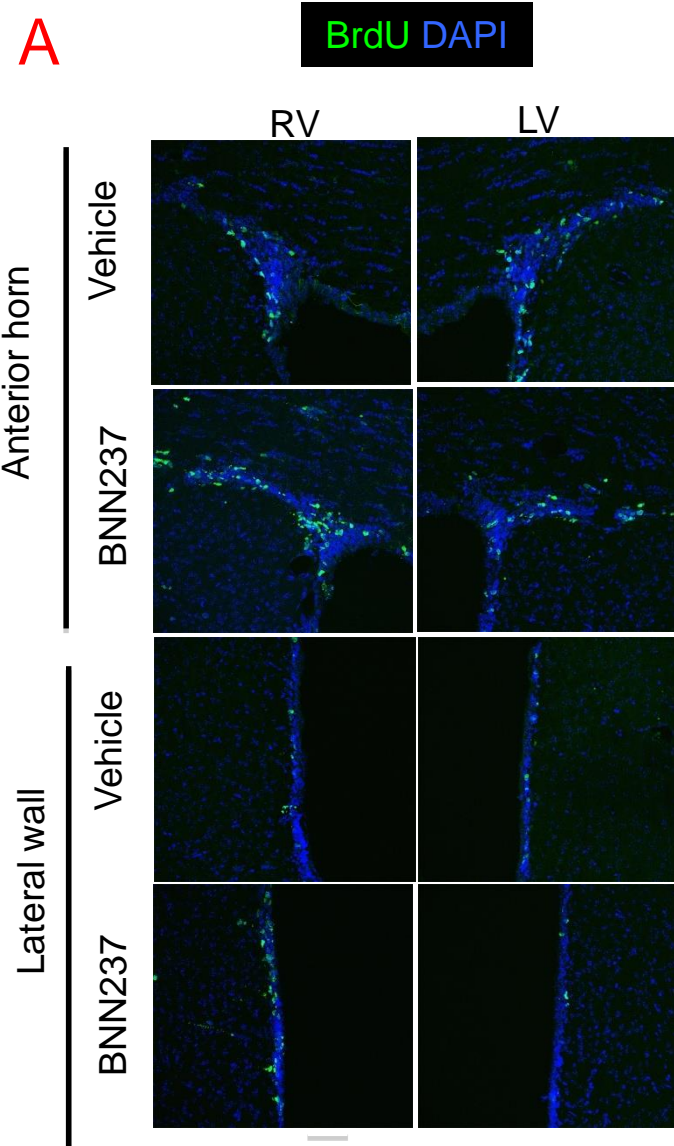
C



Το BNN237 επάγει *in vitro* τον πολλαπλασιασμό των νευρικών βλαστικών (Neural Stem)/προγονικών νευρικών (Neural Progenitors) κυττάρων σε 48 h απουσία EGF

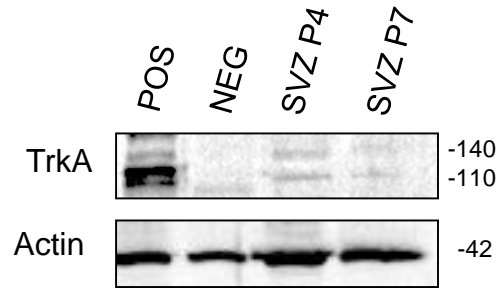


Το BNN237 επάγει *in vivo* τον πολλαπλασιασμό των νευρικών βλαστικών (Neural Stem)/προγονικών νευρικών (Neural Progenitors) κυττάρων της υποκοιλιακής ζώνης του εγκεφαλου

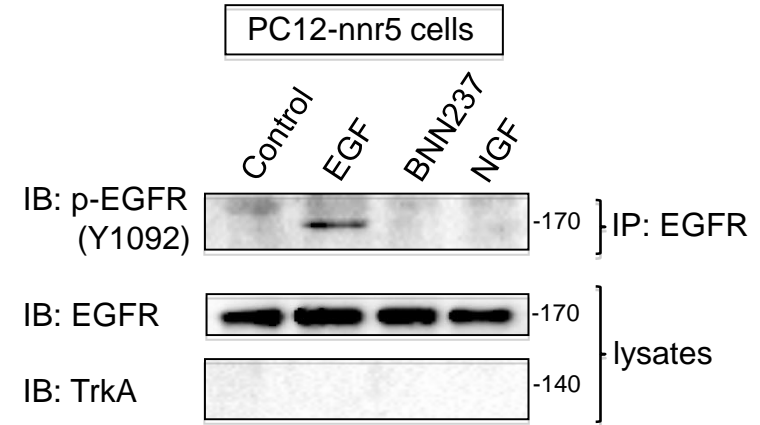


Το BNN237 ενεργοποιεί τον υποδοχέα EGF μέσω ενός εξαρτώμενου από τον TrkA μηχανισμού

A

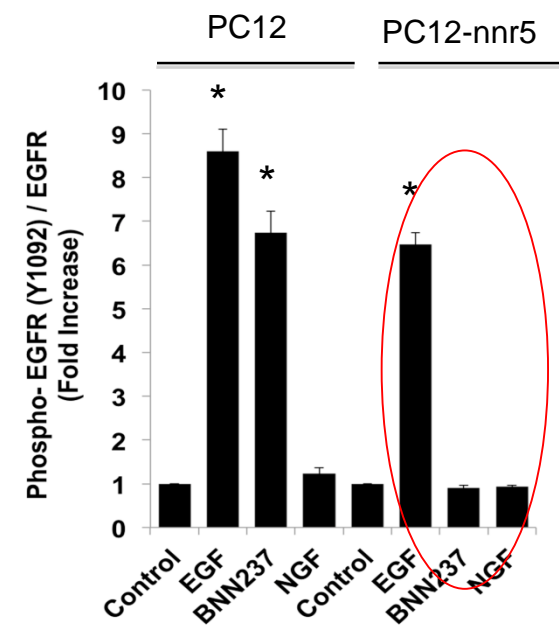
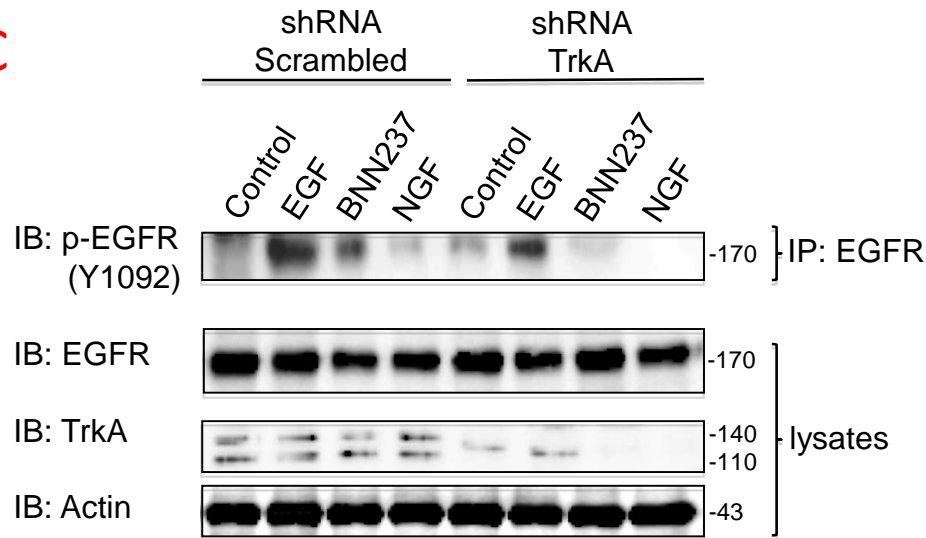


B



PC12 cells

C



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- 17-σπειρο ανάλογα της DHEA συνδέονται εκλεκτικά με τους υποδοχείς των νευροτροφινών TrkA, TrkB και p75^{NTR} και τους ενεργοποιούν
- Τα 17-σπειρο ανάλογα της DHEA εμφανίζουν νευροπροστατευτική δράση και επάγουν τη νευρογένεση *in vitro* και *in vivo*
- Τα 17-σπειρο ανάλογα της DHEA δεν εμφανίζουν οιστρογονική ή ανδρογονική δράση
- Τα 17-σπειρο ανάλογα της DHEA δεν προκαλούν υπεραλγησία



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
National Hellenic Research Foundation



University of Crete
FACULTY OF MEDICINE
Dept of Pharmacology



Θεοδώρα Καλογεροπούλου, Διευθύντρια Ερευνών
Κυριάκος Προυσής, Ερευνητής Γ'
Μαρία Ζερβού, Ερευμήτρια Β'
Γεώργιος Μαγουλάς, PostDoc
Ευτυχία Κρίτση, PostDoc

Αχιλλέας Γραβάνης, Καθηγητής
Ιωάννης Χαραλαμπόπουλος, Αναπλ. Καθηγητής
Ιωσήφ Πεδιαδιτάκης, Δρ
Πασχάλης Ευσταθόπουλος, Δρ
Αλεξάνδρα Κουργιαντάκη, Δρ

Η εργασία χρηματοδοτήθηκε από τα προγράμματα:

- **Marie Skłodowska-Curie ACTIONS Innovative Training Networks (ITN)**, Call: H2020-MSCA-ITN-2017
- **DINNESMIN** από το Επιχειρησιακό Πρόγραμμα «Ανταγωνιστικότητα, Επιχειρηματικότητα και Καινοτομία» (ΕΣΠΑ 2014-2020) με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης