

ΔΡΑΣΗ ΕΘΝΙΚΗΣ ΕΜΒΕΛΕΙΑΣ: «ΕΡΕΥΝΩ-ΔΗΜΙΟΥΡΓΩ-ΚΑΙΝΟΤΟΜΩ – Β' Κύκλος»

Συστηματική ανάπτυξη και εμπορική αξιοποίηση καινοτόμων αναστολέων της συσσωμάτωσης της πρωτεΐνης α-συνουκλείνης



AlphaSyn

Ακρωνύμιο: AlphaSyn | Acronym: AlphaSyn

“RESEARCH CREATE-INNOVATE”

Systematic development and commercial exploitation of novel aggregation inhibitors of the protein α -synuclein



«Υλοποιήθηκε στο πλαίσιο της Δράσης ΕΡΕΥΝΩ – ΔΗΜΙΟΥΡΓΩ – ΚΑΙΝΟΤΟΜΩ συγχρηματοδοτήθηκε από το Ευρωπαϊκό Ταμείο Περιφερειακής Ανάπτυξης (ΕΤΠΑ) της Ευρωπαϊκής Ένωσης και εθνικού πόρους μέσω του Ε.Π. Ανταγωνιστικότητα, Επιχειρηματικότητα & Καινοτομία (ΕΠΑνεΚ) (κωδικός έργου: Τ2ΕΔΚ-02813)»



ΕΠΑνεΚ 2014-2020
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ



Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

ΔΡΑΣΗ ΕΘΝΙΚΗΣ ΕΜΒΕΛΕΙΑΣ: «ΕΡΕΥΝΩ-ΔΗΜΙΟΥΡΓΩ-ΚΑΙΝΟΤΟΜΩ»

Ειδική Υπηρεσία Διαχείρισης Επιχειρησιακού Προγράμματος Ανταγωνιστικότητα Επιχειρηματικότητα και Καινοτομία (ΕΥΔ ΕΠΑνΕΚ) Ειδική Υπηρεσία Διαχείρισης και Εφαρμογής Δράσεων στους τομείς Έρευνας, Τεχνολογικής Ανάπτυξης και Καινοτομίας (ΕΥΔΕ ΕΤΑΚ)

ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ: II. Συμπράξεις Επιχειρήσεων με Ερευνητικούς Οργανισμούς

ΤΟΜΕΑΣ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑΣ: 5-ΥΦΑ: Υγεία και Φάρμακα

ΠΕΡΙΟΧΗ: 5.7 Ανάδειξη και επιβεβαίωση νέων θεραπευτικών μέσων, στόχων και βιοδεικτών για την ανάπτυξη

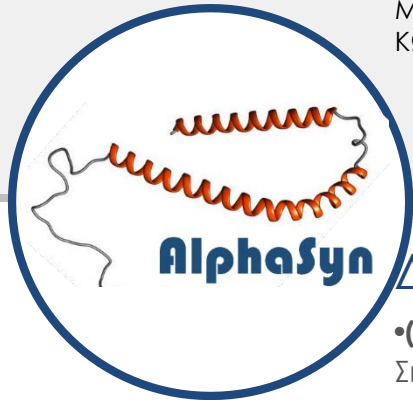
ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ Horizon 2020: 31050318

MIS (ΟΠΣ): 5131418

ΚΩΔΙΚΟΣ ΕΡΓΟΥ: Τ2ΕΔΚ-02813 (Κωδικός Ενέργειας: 5776738)

Ημερομηνία έναρξης: 29/7/2021, Ημερομηνία λήξης: 30/11/2023

Προϋπολογισμός: **999.861,98€**



Δικαιούχοι φορείς

- **(Συντονιστής)** Ινστιτούτο Χημικής Βιολογίας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών (ΕΙΕ-ΙΧΒ) (Ε.Υ. Δρ. Γεώργιος Σκρέτας)
- Τομέας Φαρμακογνωσίας & Χημείας Φυσικών Προϊόντων, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ-ΦΑΡΜ) (Ε.Υ. Δρ. Ευστ. Ιωάννου)
- Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ-ΧΗΜ) (Ε.Υ. Δρ. Ευαγ. Εμμανουηλίδου)
- Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ) (Ε.Υ. Δρ. Κ. Βεκρέλης)
- Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ (ΠΑΣΤΕΡ) (Ε.Υ. Ευγ. Κωνσταντάκη)
- Εργαστήριο Φαρμακοκινητικής, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών (ΠΠ-ΦΑΡΜ) (Ε.Υ. Δρ. Γρ. Σιβολαπένκο)
- Ιουλία & Ειρήνη Τσέτη Φαρμακευτικά Εργαστήρια ΑΒΕΕ (INTERMED ΑΒΕΕ) (Ε.Υ. Β. Λαναρά)
- ResQ Biotech Ιδιωτική Κεφαλαιουχική Εταιρεία (ResQ) (Ε.Υ. Δρ. Δ. Δεληβοριά)



Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

RESEARCH-CREATE-INNOVATE

Ministry of Economy & Development, Special Secretary For ERDF & CF Managing Authority Of EPAnEK, EPAnEK 2014-2020 Operational Programme Competitiveness – Entrepreneurship – Innovation (EYDE-ETAK)

INTERVENTION: II. Business Partnerships with Research Organizations PRIORITY AREA: 5: Health & Medicine
AREA: 5.7 Identification and validation of new therapeutics, targets and biomarkers for development
Horizon 2020 CATEGORY: 31050318, MIS: 5131418, PROJECT CODE: T2EDK-02813

Start Date: 29/7/2021 End Date: 30/11/2023

Budget: **999.861,98€**

Beneficiaries

- National Hellenic Research Foundation, Institute of Chemical Biology (Principal investigator: Dr. Georgios Skretas)
- Department of Pharmacognosy & Chemistry of Natural Products, Department of Pharmacy, National and Kapodistrian University of Athens (E.Y. Dr. Efst. Ioannou)
- Biochemistry Laboratory, Department of Chemistry, National and Kapodistrian University of Athens (E.Y. Dr. Ev. Emmanuïlidou)
- Medical Biological Research Foundation of the Academy of Athens (E.Y. Dr. K. Vekrelis)
- Hellenic Pasteur Institute (E.Y. Eug. Konstantakis)
- Pharmacokinetics Laboratory, Department of Pharmacy, University of Patras (E.Y. Dr. Gr. Sivolapenko)
- Iulia & Irimi Tseti Pharmaceutical Laboratories ABEE - INTERMED ABEE (E.Y. V. Lanaras)
- ResQ Biotech Private Capital Company (ResQ) (E.Y. Dr. D. Delivorias)





Συστηματική ανάπτυξη και εμπορική αξιοποίηση καινοτόμων αναστολέων της συσσωμάτωσης της πρωτεΐνης α-συνουκλείνης

Αντικείμενο του έργου

Η νόσος Parkinson (Parkinson's disease, PD) είναι η δεύτερη σε συχνότητα νευροεκφυλιστική ασθένεια μετά τη νόσο Alzheimer. Η PD οφείλεται στον εκφυλισμό των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας και των νευρικών τους απολήξεων. Προκαλεί κινητικές δυσλειτουργίες, όπως τρέμουλο στα άκρα, αλλά και μη-κινητικά συμπτώματα. Οι εγκεκριμένες θεραπευτικές αγωγές κατά αυτής είναι συμπτωματολογικές και ανακουφίζουν μόνο μερικώς τα κινητικά προβλήματα. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει φαρμακευτική αγωγή που να θεραπεύει ή να επιβραδύνει την προϊούσα νευροεκφύλιση ώστε να δρα ανασταλτικά κατά της νόσου. Υπάρχει, επομένως, πολύ μεγάλη ανάγκη για την ανάπτυξη θεραπειών και αγωγών που θα στοχεύουν ευθέως στην παθογένεια της νόσου, θα είναι πραγματικά νευροπροστατευτικές και θα καθυστερούν την εξέλιξή της.

Η εναπόθεση πρωτεϊνικών εγκλείστων στον εγκέφαλο που προκύπτουν ως αποτέλεσμα προβληματικής πρωτεϊνικής αναδίπλωσης και συσσωμάτωσης, αποτελεί ένα κοινό παθολογο-ανατομικό χαρακτηριστικό διαφόρων νευροεκφυλιστικών νόσων, όπως η νόσος Alzheimer. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται και στην PD, χαρακτηριστικό της οποίας αποτελεί η συσσώρευση συσσωματωμένων μορφών της προσυναπτικής πρωτεΐνης α-συνουκλείνης (α-synuclein, αSyn) στον εγκέφαλο. Μελέτες έχουν δείξει ότι συσσωματωμένες μορφές της αSyn είναι ιδιαίτερα τοξικές για τα νευρικά κύτταρα. Τα νευροτοξικά αυτά συσσωματώματα μπορεί να είναι σε μέγεθος μικρότερα (ολιγομερή) ή μεγαλύτερα (ινίδια). Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ολιγομερείς μορφές και τα μικρά συσσωματώματα της αSyn είναι τα πρωτεϊνικά είδη με τη μεγαλύτερη νευροτοξικότητα, τα οποία και συνεισφέρουν περισσότερο στην παθογένεια της νόσου. Κατά συνέπεια, η παρεμπόδιση του σχηματισμού νευροτοξικών ολιγομερών/συσσωματωμάτων της αSyn θα είχε ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της εξέλιξης της νόσου στα αρχικά στάδια, όπου η παθολογία βρίσκεται σχετικά εντοπισμένη, και κατά συνέπεια, περισσότερο ευάλωτη σε θεραπευτικά σχήματα.

Στο πλαίσιο του έργου AlphaSyn, θα αναπτύξουμε νέους αποτελεσματικούς μικρομοριακούς αναστολείς της δημιουργίας νευροτοξικών συσσωματωμάτων της αSyn. Οι νέοι αυτοί αναστολείς θα προκύψουν από σάρωση (1) συνδυαστικών βιβλιοθηκών κυκλικών ολιγοπεπτιδίων που περιλαμβάνουν εκατοντάδες εκατομμύρια διαφορετικά μόρια, και (2) βιβλιοθηκών φυσικών προϊόντων που προέρχονται από οργανισμούς των Ελληνικών θαλασσών. Οι αποτελεσματικότεροι αναστολείς της συσσωμάτωσης της αSyn, είτε κυκλικά ολιγοπεπτίδια είτε φυσικά προϊόντα, θα αναπτυχθούν προκλινικά με τελικό στόχο να αναπτύξουμε ενώσεις-οδηγούς με δυνητικά θεραπευτικές ιδιότητες κατά της PD. Παράλληλα, το φυσικό προϊόν που θα βρεθεί να είναι ο αποτελεσματικότερος αναστολέας της συσσωμάτωσης της αSyn, θα χρησιμοποιηθεί για την ανάπτυξη συμπληρώματος διατροφής που θα προάγει την κινητική και νοητική λειτουργία ατόμων της τρίτης ηλικίας.



ΕΠΑνεΚ 2014-2020
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ



Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



Συστηματική ανάπτυξη και εμπορική αξιοποίηση καινοτόμων αναστολέων της συσσωμάτωσης της πρωτεΐνης α-συνουκλείνης

Στόχοι του έργου

Οι επιμέρους στόχοι του έργου AlphaSyn είναι:

Επιμέρους στόχος 1. Βιοσύνθεση συνδυαστικών βιβλιοθηκών κυκλικών ολιγοπεπτιδίων και λειτουργική σάρωση αυτών για την ανακάλυψη αναστολέων της συσσωμάτωσης της αSyn.

Επιμέρους στόχος 2. Κατασκευή βιβλιοθήκης εκχυλισμάτων και απομονωμένων φυσικών προϊόντων προερχόμενα από θαλάσσιους οργανισμούς και ανίχνευση των βιοδραστικών μορίων που αναστέλλουν την συσσωμάτωση της αSyn.

Επιμέρους στόχος 3. In vitro αξιολόγηση της ικανότητας των επιλεγμένων μορίων να αναστέλλουν τη δημιουργία νευροτοξικών συσσωματωμάτων της αSyn σε καλλιέργειες νευρωνικών κυττάρων.

Επιμέρους στόχος 4. Φαρμακοκινητική και τοξικολογική αξιολόγηση των επιλεγμένων αναστολέων της συσσωμάτωσης της αSyn.

Επιμέρους στόχος 5. In vivo αξιολόγηση της ικανότητας των επιλεγμένων μορίων να αναστέλλουν τη δημιουργία και τη διασπορά νευροτοξικών συσσωματωμάτων της αSyn σε ζωικό μοντέλο μυός.

Επιμέρους στόχος 6. Προετοιμασία για την ανάπτυξη νευροπροστατευτικού συμπληρώματος διατροφής που θα προάγει την κινητική και νοητική λειτουργία ατόμων της τρίτης ηλικίας καθώς και ενώσεων-οδηγών με δυνητικά θεραπευτικές ιδιότητες κατά της PD.



ΕΠΑνεΚ 2014-2020
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ

ΕΣΠΑ
2014-2020
ανάπτυξη - εργασία - αλληλεγγύη

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



Συστηματική ανάπτυξη και εμπορική αξιοποίηση καινοτόμων αναστολέων της συσσωμάτωσης της πρωτεΐνης α-συνουκλείνης

Αναμενόμενα Αποτελέσματα

Από την επιτυχή υλοποίηση του έργου, αναμένεται να προκύψουν 2 νέα προϊόντα υψηλής καινοτομίας και πολύ υψηλής οικονομικής αξίας όπως περιγράφεται στην ενότητα 1.1.ε: 1. Συμπλήρωμα διατροφής που θα προάγει την κινητική και νοητική λειτουργία ατόμων της τρίτης ηλικίας 2. Ενώσεις-οδηγοί με δυνητικά θεραπευτικές ιδιότητες κατά της PD Η ανάπτυξη των δυο επιχειρηματικών εταιρών της σύμπραξης και η αύξηση των πωλήσεων τους θα οδηγήσουν στη δημιουργία θέσεων εργασίας. Επίσης, θα διεξαχθεί έρευνα αιχμής και θα αναπτυχθούν νέοι/ενισχυθούν παλαιότεροι δεσμοί μεταξύ ακαδημαϊκών/ερευνητικών φορέων και επιχειρήσεων. Θα μεγιστοποιηθεί η επιστημονική αριστεία και ανταγωνιστικότητα των εμπλεκόμενων επιστημόνων και η διασύνδεσή των δημόσιων ερευνητικών φορέων με τον ιδιωτικό τομέα. Η συνεργασία ανάμεσα στους εμπλεκόμενους φορείς θα συνεισφέρει στη γεφύρωση του κενού ανάμεσα στην ακαδημαϊκή και την βιομηχανική έρευνα στη χώρα και θα οδηγήσει σε καινοτόμα σκευάσματα. Πιο συγκεκριμένα, για τους μεμονωμένους φορείς της παρούσας σύμπραξης αναμένονται τα παρακάτω θετικά αποτελέσματα:

Intermed. Θα αναπτυχθούν συνθέσεις για τη δημιουργία σκευάσματος συμπληρώματος διατροφής για πιθανή εμπορική εκμετάλλευση, το οποίο θα βελτιώνει την ποιότητα ζωής ατόμων 3ης ηλικίας προάγοντας την κινητική και νοητική λειτουργία. Το προϊόν θα εκτιμηθεί ως προς τη δράση του, θα δρομολογηθεί η διαδικασία κατοχύρωσης πνευματικής ιδιοκτησίας, θα αξιολογηθεί η δυνατότητα εμπορευματοποίησης του, θα εκτιμηθούν οι αγορές που μπορεί να απευθυνθεί και θα διερευνηθεί η στρατηγική ρυθμιστικών υποθέσεων που θα ακολουθηθεί για την κυκλοφορία του. Επιπλέον, θα δοθεί η δυνατότητα εκπαίδευσης του προσωπικού της INTERMED σε τεχνολογίες αιχμής, ενισχύοντας την ανάπτυξη νέων σκευασμάτων εμπορικής αξίας και συμβάλλοντας στην οικονομική ανάπτυξη και ανταγωνιστικότητα της εταιρίας και της χώρας γενικότερα.

ResQ Biotech. Σκοπός της εταιρίας είναι η ανακάλυψη και προκλινική ανάπτυξη δυνητικών θεραπευτικών ενώσεων κατά ασθενειών που προκαλούνται από προβληματική αναδίπλωση πρωτεϊνών, όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson, κ.ά. Τα βιοδραστικά μόρια που θα βρεθούν, θα καταστούν ενώσεις-οδηγοί με δυνητικά θεραπευτικές ιδιότητες κατά της PD, θα αποτελέσουν εμπορεύσιμα προϊόντα πρώτης γραμμής για την εταιρία και τα έσοδα που θα προκύψουν θα επιτρέψουν την περαιτέρω ανάπτυξή της. Η επιτυχία των ενώσεων-οδηγών κατά της PD θα βοηθήσει στην πρόωθηση μορίων κατά άλλων ασθενειών, όπως η νόσος Alzheimer και η πλάγια μυατροφική πλευρική σκλήρυνση.

EIE. Το EIE θα εξελίξει περαιτέρω την καινοτόμο βιοτεχνολογική πλατφόρμα ανακάλυψης δυνητικών φαρμάκων που έχει αναπτύξει. Η επιτυχής υλοποίηση του έργου, θα αποδείξει την αποτελεσματικότητα της πλατφόρμας έναντι ενός ακόμα δύσκολου στόχου (αSyn). Επίσης, θα αποδείξει τη γενικευμένη προσέγγιση της τεχνολογίας για την ανακάλυψη θεραπευτικών μορίων κατά νευροεκφυλιστικών ασθενειών που προκαλούνται από προβληματική πρωτεϊνική αναδίπλωση και συσσωμάτωση.

IIBEA. Το έργο θα επιτρέψει τη βελτιστοποίηση της in vivo αξιολόγησης μορίων με ανασταλτική δράση κατά της αSyn, δημιουργώντας ένα αξιόπιστο ζωικό μοντέλο για την εκτίμηση της δράσης και άλλων σκευασμάτων κατά της PD και άλλων παρκινσονικών συνδρόμων. Επιπλέον, τα in vivo ευρήματα θα επιτρέψουν την ανάπτυξη πλατφόρμας για φαρμακοκινητική ανάλυση και άλλων μορίων για παρεμφερείς παθήσεις.

ΕΚΠΑ-ΧΗΜ. Ο φορέας ΕΚΠΑ-ΧΗΜ θα αναπτύξει μία high-throughput φθορισμομετρική δοκιμασία ελέγχου αναστολέων της παθογόνου συσσωμάτωσης πρωτεϊνών προβληματικής αναδίπλωσης, και θα εξετάσει τα μόρια σε κυτταρικό μοντέλο κυτταροτοξικότητας.

ΠΑΣΤΕΡ. Μέσω του έργου θα χαρακτηριστεί περαιτέρω η πλατφόρμα των iPSCs, θα αναπτυχθεί ως κυτταρικό μοντέλο, ώστε φαρμακολογικές δοκιμές να πραγματοποιούνται απευθείας σε νευρωνικά διαφοροποιημένα iPSCs από ασθενείς με PD και θα αναπτυχθούν νέα πρωτόκολλα για τη διαφοροποίηση iPSCs και σε άλλα κύτταρα που εμπλέκονται στη νόσο.



Systematic development and commercial exploitation of novel aggregation inhibitors of the protein α -synuclein

Brief description of the project

Parkinson's disease (PD) is the second most frequent neurodegenerative disease after Alzheimer's disease. PD is caused by the degeneration of dopaminergic neurons of the substantia nigra and their nerve endings. It causes kinetic dysfunctions, such as limb tremors, but also non-motor symptoms. Approved treatments against PD are symptomatic and only partially relieve the kinetic issues. To date, there is no medication available that treats or delays the progressive neurodegeneration of the disease. Therefore, there is a great need for the development of therapies and treatments that will directly target the

pathogenesis of the disease, will actually be neuroprotective and will delay the progression of the disease.

The deposition of protein inclusions in the brain, as a result of protein misfolding and aggregation is a common feature of various neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease. The same phenomenon is also observed in PD, characterized by the accumulation of aggregated forms of the presynaptic protein α -synuclein (α Syn) in the brain. Studies have shown that aggregated forms of α Syn are particularly toxic to neuronal cells. These neurotoxic aggregates may be smaller in size (oligomers) or larger (fibrils). Recent studies have shown that oligomers and small aggregates of α Syn are the most neurotoxic protein species and contribute the most to the pathogenicity of the disease. Consequently, inhibiting the formation of α Syn neurotoxic oligomers/aggregates would restrict the disease progression in the early stages, where the pathology is relatively localized and therefore more susceptible to therapeutic regimens.

In the framework of the AlphaSyn project, we will develop new and effective small molecule α Syn aggregation inhibitors. These will result from screening (1) combinatorial libraries of cyclic oligopeptides comprising hundreds of millions of different molecules, and (2) natural product libraries from Greek marine organisms. The most effective inhibitors of α Syn aggregation and neurotoxicity will be preclinically developed with the ultimate goal of developing and exploiting commercially (1) a neuroprotective nutritional supplement that promotes the kinetic and cognitive function of elderly people, as well as (2) lead compounds with potentially therapeutic properties against PD.



Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



Systematic development and commercial exploitation of novel aggregation inhibitors of the protein α -synuclein

Research aims of the project

The specific research aims of the AlphaSyn project are:

Specific aim 1 | Biosynthesis of combinatorial libraries of cyclic oligopeptides and their functional screening for the discovery of inhibitors of α Syn aggregation.

Specific aim 2 | Construction of a library of extracts and isolated natural products derived from marine organisms and detection of the bioactive molecules that inhibit the aggregation of α Syn.

Specific aim 3 | In vitro evaluation of the selected compounds for their ability to inhibit the formation of neurotoxic aggregates of α Syn in neuronal cells cultures.

Specific aim 4 | Pharmacokinetic and toxicological evaluation of the selected α Syn aggregation inhibitors.

Specific aim 5 | In vivo evaluation of the ability of the selected molecules to inhibit the generation and dispersion of α Syn neurotoxic aggregates in a mouse model.

Specific aim 6 | Preparation for the development of a nutritional supplement that promotes kinetic and mental function of older people as well as lead compounds with potential therapeutic properties against PD.

