

Έξι υποτροφίες για εκπόνηση διδακτορικής διατριβής στο Τμήμα Χημείας στα πλαίσια του έργου “Ενίσχυση Εστίων Αριστείας του ΕΚΠΑ”

Στα πλαίσια του έργου “Ενίσχυση Εστίων Αριστείας του ΕΚΠΑ”, το οποίο υλοποιείται με αποκλειστική δωρεά του **Ιδρύματος Σταύρος Νιάρχος (ΙΣΝ)** έχουν προκηρυχθεί **έξι υποτροφίες για εκπόνηση διδακτορικής διατριβής στο Τμήμα Χημείας**. Η προθεσμία υποβολής αιτήσεων λήγει στις 13 Οκτωβρίου 2017. Ακολουθεί περιγραφή των θεμάτων. Οι ενδιαφερόμενοι μπορούν να λάβουν περισσότερες πληροφορίες από τους επιστημονικούς υπευθύνους.

Δύο υποτροφίες στο έργο με τίτλο «Σύνθεση βιοδραστικών ενώσεων και μελέτη βιοδραστικών ενώσεων με φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας»

Υπεύθυνος Έργου: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΚΟΤΟΣ

Τμήμα Χημείας, Εργαστήριο Οργανικής Χημείας, Πανεπιστημιούπολη, Αθήνα, 15771

Τηλέφωνο: **210 7274462**

E-mail: gkokotos@chem.uoa.gr

Ιστοσελίδα: <http://users.uoa.gr/~gkokotos/>

Σύντομη περιγραφή έργου

Οι δύο προκηρυχθείσες υποτροφίες για εκπόνηση διδακτορικής διατριβής εντάσσονται στο ερευνητικό πρόγραμμα του Καθηγητή Γεωργίου Κόκοτου που αφορά στη σύνθεση και τη μελέτη νέων βιοδραστικών ενώσεων με φαρμακολογική δράση. Ειδικότερα αφορούν στον σχεδιασμό, σύνθεση και μελέτη αναστολέων ενζύμων που εμπλέκονται σε διαδικασίες χρόνιας φλεγμονής. Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών έχουν οδηγήσει σε σειρά δημοσιεύσεων σε διεθνή περιοδικά υψηλής απήχησης αλλά και σε διπλώματα ευρεσιτεχνίας, ενώ πέντε από τους αναστολείς που έχουν αναπτυχθεί στο εργαστήριο του Γ. Κόκοτου είναι πλέον εμπορικά διαθέσιμοι.

Διατριβή 1.

Σύνθεση βιοδραστικών ενώσεων

Η πρώτη διδακτορική διατριβή στόχο έχει τον σχεδιασμό και τη σύνθεση βιοδραστικών ενώσεων. Θα αναπτυχθεί νέα συνθετική μεθοδολογία και θα εφαρμοστεί στη σύνθεση βιοδραστικών ενώσεων. Οι ενώσεις αυτές στοχεύουν την αναστολή ενζύμων και αναμένεται να έχουν αντιφλεγμονώδη και αντικαρκινική δράση. Η ερευνητική ομάδα του Καθ. Γεωργίου Κόκοτου έχει μακρά εμπειρία στον σχεδιασμό, στη σύνθεση και στην ανάπτυξη καινοτόμων αναστολέων ενζύμων που παρουσιάζουν φαρμακολογική δράση. Έχει με επιτυχία αναπτύξει καινοτόμους αναστολείς για διάφορους τύπους φωσφολιπάσης A₂ (για παράδειγμα 2-οξοαμίδια, πολυφθοροκετόνες, θειαζολύλο κετόνες, 2-οξοεστέρες), όπως και για αυτοταξίνη (για παράδειγμα υδροξαμικούς αναστολείς). Οι συνθετικοί αυτοί αναστολείς παρουσιάζουν ιδιαίτερα

ενδιαφέρουσες δράσεις in vivo σε μοντέλα πειραματοζώων (για ρευματοειδή αρθρίτιδα, νευροπαθητικό πόνο, διαβήτη τύπου 1 κ.λπ.). Στην παρούσα διατριβή θα αναπτυχθεί η κατάλληλη συνθετική μεθοδολογία και θα αναπτυχθούν καινοτόμοι αναστολείς που θα στοχεύουν ένζυμα που εμπλέκονται στο μεταβολισμό λιπιδίων και στη χρόνια φλεγμονή και στον καρκίνο.

Διατριβή 2.

Μελέτη βιοδραστικών ενώσεων με φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας

Η δεύτερη διδακτορική διατριβή θα εστιάσει στη μελέτη βιοδραστικών ενώσεων με χρήση φασματομετρίας μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας. Η ανάπτυξη σύγχρονων τεχνικών φασματομετρίας μάζας προσφέρει τη δυνατότητα ενδεδειγμένης μελέτης του μηχανισμού δράσης βιοδραστικών ενώσεων τόσο σε κυτταρικό όσο και σε in vivo επίπεδο στα πλαίσια της χημικής βιολογίας. Η ερευνητική ομάδα του Καθ. Γεωργίου Κόκοτου πρόσφατα απέκτησε φασματογράφο μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας (Triple TOF) με ιδιαίτερες δυνατότητες σε μελέτες τύπου λιπιδιομικής. Στα πλαίσια της παρούσας διατριβής θα μελετηθεί η επίδραση βιοδραστικών ενώσεων, συμπεριλαμβανομένων αναστολέων ενζύμων, σε κυτταρικό αλλά και σε in vivo επίπεδο με τη χρήση LC-HRMS. Προς τούτο θα αναπτυχθούν κατάλληλες μεθοδολογίες για τον προσδιορισμό πλειάδας λιπιδικών μεσολαβητών σε βιολογικά υγρά και την παρακολούθηση των μεταβολών που λαμβάνουν χώρα με τη χρήση των συνθετικών αναστολέων. Θα μελετηθούν πορείες θραυσματοποίησης των βιοδραστικών ενώσεων και θα πραγματοποιηθεί βελτιστοποίηση του ταυτόχρονου προσδιορισμού κορεσμένων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, προστανοειδών (όπως για παράδειγμα η προσταγλανδίνη E₂ που εμπλέκεται τόσο σε φλεγμονή όσο και στον καρκίνο), λυσοφωσφατιδικού οξέος κ.λπ.

Ενδεικτικές Δημοσιεύσεις

1. “2-Oxoesters: A novel class of potent and selective inhibitors of cytosolic group IVA phospholipase A₂” M. G. Kokotou, G. Galiatsatou, V. Magrioti, G. Koutoulogenis, E. Barbayianni, D. Limnios, V. D. Mouchlis, B. Satpathy, A. Navratil, E. A. Dennis, **G. Kokotos**, *Scientific Reports* **2017**, 7, 7025.
2. “Autotaxin inhibitors: a patent review (2012-2016)” A. Nikolaou, M. G. Kokotou, D. Limnios, A. Psarra, **G. Kokotos** *Expert Opinion Therapeutic Patents* **2017**, 27, 815-829.
3. “Inhibitors of phospholipase A₂ and their therapeutic potentials: an update on patents (2012-2016)” M. G. Kokotou, D. Limnios, A. Nikolaou, A. Psarra, **G. Kokotos**, *Expert Opinion Therapeutic Patents* **2017**, 27, 217-225.
4. “Development of potent and selective inhibitors for group VIA calcium-independent phospholipase A₂ guided by molecular dynamics and structure-activity relationships” V. D. Mouchlis, D. Limnios, M. G. Kokotou, E. Barbayianni, **G. Kokotos**, J. A. McCammon, E. A. Dennis, *Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, 59, 4403-4414.
5. “Synthetic and natural inhibitors of phospholipase A₂: Their importance for understanding and treatment of neurological disorders” W.-Y. Ong, T. Farooqui, **G. Kokotos**, A. A. Farooqui *ACS Chemical Neuroscience* **2015**, 6, 814-831.
6. “Autotaxin, a secreted lysophospholipase D, as a promising therapeutic target in chronic inflammation and cancer” E. Barbayianni, E. Kaffe, V. Aidinis, **G. Kokotos** *Progress in Lipid Research* **2015**, 58, 76-96.

7. “Inhibition of Ca²⁺-independent phospholipase A₂ (iPLA₂β) ameliorates islet infiltration and incidence of diabetes in NOD mice.” Bone R. N, Gai Y, Magrioti V, Kokotou M. G, Ali T, Lei X, Tse H. M, **Kokotos G**, Ramanadham S. *Diabetes* **2015**, *64*, 541-554.
8. “Inhibition of group IVA cytosolic phospholipase A₂ by thiazolyl ketones in vitro, ex vivo and in vivo” **Kokotos G**, Feuerherm A. J, Barbayianni E, Shah I, Sæther M, Magrioti V, Nguyen T, Constantinou-Kokotou V, Dennis E. A, Johansen B. *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57*, 7523.
9. “Fluoroketone inhibition of Ca²⁺-independent phospholipase A₂ through binding pocket association defined by hydrogen/deuterium exchange and molecular dynamics” Y. H. Hsu, D. Bucher, J. Cao, S. Li, S. W. Yang, **G. Kokotos**, V. L. Woods, J. A. McCammon, E. A. Dennis *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 1330-1337.
10. “Phospholipase A₂ enzymes: Physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition and therapeutic intervention” E. A. Dennis, J. Cao, Y.-H. Hsu, V. Magrioti, **G. Kokotos** *Chemical Reviews* **2011**, *111*, 6130–6185.
11. “Phospholipase A₂ superfamily members play divergent roles after spinal cord injury” R. Lopez-Vales, N. Ghasemlou, A. Redensek, B. J. Kerr, E. Barbayianni, G. Antonopoulou, C. Baskakis, K. I. Rathore, V. Constantinou-Kokotou, D. Stephens, T. Shimizu, E.A. Dennis, **G. Kokotos**, S. David *FASEB J.* **2011**, *25*, 4240- 4252.
12. “Potent and selective fluoroketone inhibitors of group VIA calcium-independent phospholipase A₂” **G. Kokotos**, Y.-H. Hsu, J. E. Burke, C. Baskakis, C. G. Kokotos, V. Magrioti and E. A. Dennis, *Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *53*, 3602-3610.
13. “Inhibitor binding of group IVA phospholipase A₂ probed by molecular dynamics and deuterium exchange mass spectrometry” J. E. Burke, A. Babakhani, A. A. Gorfe, **G. Kokotos**, S. Li, V. L. Woods, J. A. McCammon, and E. A. Dennis, *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 8083-8091.
14. “Different phospholipase A₂s affect distinct phases of CNS autoimmune disease – Experimental Autoimmune Encephalomyelitis” A. Kalyvas, C. Baskakis, V. Magrioti, V. Constantinou-Kokotou, D. Stephens, E. A. Dennis, **G. Kokotos**, S. David *Brain* **2009**, *132*, 1221-1235,.
15. “Synthesis of medicinally interesting polyfluoroketones via perfluoroalkyl lithium reagents” C. G. Kokotos, C. Baskakis, **G. Kokotos**, *Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 8623-8626.
16. “Synthesis of polyfluoro ketones for selective inhibition of human phospholipase A₂ enzymes” C. Baskakis, V. Magrioti, N. Cotton, D. Stephens, V. Constantinou-Kokotou, E. A. Dennis, **G. Kokotos** *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *51*, 8027-8037.

**Δύο υποτροφίες στο έργο με τίτλο
«Υγρή Βιοψία – Μοριακή Διάγνωση καρκίνου»**

Υπεύθυνος Έργου: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΥΡΥΚΛΕΙΑ ΛΙΑΝΙΔΟΥ

Τμήμα Χημείας Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας, Ομάδα Ανάλυσης Κυκλοφορούντων
Καρκινικών Κυττάρων, Πανεπιστημιούπολη, Αθήνα 15771

Τηλέφωνο: 2107274311

E-mail: lianidou@chem.uoa.gr

Σύντομη περιγραφή έργου

Η κλασική βιοψία και η χειρουργική εκτομή του όγκου αποτελούν επεμβατικές διαδικασίες που επιτυγχάνουν τη σύλληψη ενός μόνο στιγμιότυπου της εξέλιξης της νεοπλασίας. Όμως το γονιδίωμα ενός καρκινικού όγκου δεν είναι στατικό, αντιθέτως μεταβάλλεται διαρκώς κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μία νέα προσέγγιση έρχεται να υποστηρίξει και να συμπληρώσει τα κενά της κλασικής βιοψίας στην παρακολούθηση της εξέλιξης του καρκίνου σε πραγματικό χρόνο. Η υγρή βιοψία (liquid biopsy) αποτελεί μία μη-επεμβατική προσέγγιση που βασίζεται στην άντληση πληροφοριών μέσω ανάλυσης περιφερικού αίματος. Δίνει τη δυνατότητα χαρακτηρισμού της εξέλιξης ενός συμπαγούς όγκου σε πραγματικό χρόνο, μέσω λεπτομερούς μοριακής ανάλυσης του κυκλοφορούντος γενετικού υλικού του στο περιφερικό αίμα. Η προσέγγιση αυτή δίνει σημαντικές πληροφορίες για την βιολογία και την ετερογένεια του όγκου μέσω: α) ανίχνευσης και μοριακού χαρακτηρισμού κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων (circulating tumor cells, CTCs), β) ανίχνευσης εξωκυττάριου κυκλοφορούντος καρκινικού DNA (circulating tumor DNA, ctDNA), γ) μελέτης κυκλοφορούντων miRNAs, και δ) απομόνωσης και μελέτης εξωκυτταρικών σωματιδίων (extracellular vesicles, EVs). Οι αναλύσεις αυτές είναι μη-επεμβατικές καθώς γίνονται στο περιφερικό αίμα, και προσφέρουν μία άλλη διάσταση στην εξατομικευμένη θεραπεία, καθώς παρέχουν τη δυνατότητα χαρακτηρισμού της νεοπλασματικής νόσου σε μοριακό επίπεδο για την εκτίμηση της πρόγνωσης, καθώς και την πρόβλεψη ανταπόκρισης ή της ανάπτυξης αντίστασης σε στοχευμένες θεραπείες, ειδικά όταν η απόκτηση βιοπτικού υλικού από μεταστατικές εστίες δεν είναι πάντοτε εφικτή για πρακτικούς λόγους.

Οι δύο διδακτορικές διατριβές που θα εκπονηθούν στα πλαίσια του προγράμματος επικεντρώνονται στην υγρή βιοψία, και συγκεκριμένα στην ανάπτυξη, επικύρωση και κλινική αξιολόγηση καινοτόμων μοριακών διαγνωστικών μεθοδολογιών για καρκινικούς βιοδείκτες στο περιφερικό αίμα.

Διατριβή 1.

Ανάπτυξη μεθόδων ανάλυσης μονήρων κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων και αντίστοιχου ctDNA και κλινική αξιολόγηση της ετερογένειάς τους στον καρκίνο μαστού

Στα πλαίσια της διατριβής θα αναπτυχθούν νέες μοριακές μεθοδολογίες που βασίζονται σε ψηφιακή PCR (digital PCR) για την μελέτη μονήρων κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων (CTCs) και αντίστοιχου ctDNA που θα απομονωθούν από περιφερικό αίμα ασθενών με καρκίνο μαστού. Το όλο πρόγραμμα θα βασίζεται στην στενή συνεργασία με καταξιωμένους κλινικούς ιατρούς που θα παρέχουν κλινικά δείγματα, και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Για κάθε αιμοληψία, θα αναλυθούν CTCs, ctDNA, και miRNAs ενώ το αντίστοιχο πλάσμα θα συλλεχθεί και θα αποθηκευθεί για δημιουργία βιοτράπεζας για μελλοντικές μελέτες.

Διατριβή 2.

Ανάπτυξη μεθόδων ανάλυσης μονήρων κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων και αντίστοιχου ctDNA και κλινική αξιολόγηση της ετερογένειάς τους στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (NSCLC)

Στα πλαίσια της διατριβής θα αναπτυχθούν νέες μοριακές μεθοδολογίες που βασίζονται σε ψηφιακή PCR (digital PCR) για την μελέτη μονήρων κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων (CTCs) και αντίστοιχου ctDNA που θα απομονωθούν από περιφερικό αίμα ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (NSCLC). Το όλο πρόγραμμα θα βασίζεται στην στενή συνεργασία με καταξιωμένους κλινικούς ιατρούς που θα παρέχουν κλινικά δείγματα, και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Για κάθε αιμοληψία, θα αναλυθούν CTCs, ctDNA, και miRNAs ενώ το αντίστοιχο πλάσμα θα συλλεχθεί και θα αποθηκευθεί για δημιουργία βιοτράπεζας για μελλοντικές μελέτες.

Ερευνητική εμπειρία στο αντικείμενο

Η ερευνητική μας ομάδα είναι πολύ ισχυρή και διαθέτουμε την τεχνογνωσία και την εμπειρία που απαιτείται για να ολοκληρώσουμε τις προτεινόμενες διατριβές εντός των προβλεπόμενων χρονικών ορίων με επιτυχία. Η Επιστημονική Υπεύθυνος του έργου, Καθ. Ε. Λιανίδου έχει διαδραματίσει σημαντικό ρόλο σε διεθνές επίπεδο για την εφαρμογή και καθιέρωση της υγρής βιοψίας και διαθέτει μια ερευνητική ομάδα με μακροχρόνια εμπειρία στην ανίχνευση και τον μοριακό χαρακτηρισμό των CTCs, του ctDNA και των miRNAs ([http:// En.actc-lab.chem.uoa.gr/](http://En.actc-lab.chem.uoa.gr/)).

Ενδεικτικές Δημοσιεύσεις:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=lianidou>

1: Strati A, Koutsodontis G, Papaxoinis G, Angelidis I, Zavridou M, Economopoulou P, Kotsantis I, Avgeris M, Mazel M, Perisanidis C, Sasaki C, Alix-Panabières C, Lianidou E, Psyrris A. Prognostic significance of PD-L1 expression on circulating tumor cells in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2017 Aug 1;28(8):1923-1933. doi: 10.1093/annonc/mdx206. PubMed PMID: 28838214.

2: Giannopoulou L, Kasimir-Bauer S, Lianidou ES. Liquid biopsy in ovarian cancer: recent advances on circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Clin Chem Lab Med*. 2017 Jul 28. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2017-0019/cclm-2017-0019.xml. doi: 10.1515/cclm-2017-0019. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28753534.

3: Markou A, Zavridou M, Sourvinou I, Yousef G, Kounelis S, Malamos N, Georgoulas V, Lianidou E. Direct Comparison of Metastasis-Related miRNAs Expression Levels in Circulating Tumor Cells, Corresponding Plasma, and Primary Tumors of Breast Cancer Patients. *Clin Chem*. 2016 Jul;62(7):1002-11. doi: 10.1373/clinchem.2015.253716. Epub 2016 May 19. PubMed PMID: 27197674.

4: Lianidou ES. Gene expression profiling and DNA methylation analyses of CTCs. *Mol Oncol*. 2016 Mar;10(3):431-42. doi: 10.1016/j.molonc.2016.01.011. Epub 2016 Feb 5. Review. PubMed PMID: 26880168; PubMed Central PMCID: PMC5528973.

5: Lianidou ES, Markou A, Strati A. The Role of CTCs as Tumor Biomarkers. *Adv Exp*

Med Biol. 2015;867:341-67. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0_21. Review. PubMed PMID: 26530376.

6: Mastoraki S, Chimonidou M, Dimitrakopoulos L, Kounelis S, Malamos N, Georgoulas V, Lianidou E. A rapid and accurate closed-tube Methylation-Sensitive High Resolution Melting Analysis assay for the semi-quantitative determination of SOX17 promoter methylation in clinical samples. Clin Chim Acta. 2015 Apr 15;444:303-9. doi: 10.1016/j.cca.2015.02.035. Epub 2015 Feb 27. PubMed PMID: 25727515.

7: Markou A, Farkona S, Schiza C, Efstathiou T, Kounelis S, Malamos N, Georgoulas V, Lianidou E. PIK3CA mutational status in circulating tumor cells can change during disease recurrence or progression in patients with breast cancer. Clin Cancer Res. 2014 Nov 15;20(22):5823-34. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0149. PubMed PMID: 25398847.

8: Lianidou ES. Molecular characterization of circulating tumor cells: Holy Grail for personalized cancer treatment? Clin Chem. 2014 Oct;60(10):1249-51. doi: 10.1373/clinchem.2014.230144. Epub 2014 Aug 20. PubMed PMID: 25142245.

9: Chimonidou M, Kallergi G, Georgoulas V, Welch DR, Lianidou ES. Breast cancer metastasis suppressor-1 promoter methylation in primary breast tumors and corresponding circulating tumor cells. Mol Cancer Res. 2013 Oct;11(10):1248-57. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0096. Epub 2013 Jun 6. PubMed PMID: 23744981; PubMed Central PMCID: PMC3868947.

10: Balgkouranidou I, Karayiannakis A, Matthaios D, Bolanaki H, Tripsianis G, Tentes AA, Lianidou E, Chatzaki E, Fiska A, Lambropoulou M, Kolios G, Kakolyris S. Assessment of SOX17 DNA methylation in cell free DNA from patients with operable gastric cancer. Association with prognostic variables and survival. Clin Chem Lab Med. 2013 Jul;51(7):1505-10. doi: 10.1515/cclm-2012-0320. PubMed PMID: 23403728.

11: Chimonidou M, Strati A, Malamos N, Georgoulas V, Lianidou ES. SOX17 promoter methylation in circulating tumor cells and matched cell-free DNA isolated from plasma of patients with breast cancer. Clin Chem. 2013 Jan;59(1):270-9. doi: 10.1373/clinchem.2012.191551. Epub 2012 Nov 7. PubMed PMID: 23136251.

12: Lianidou ES, Markou A, Strati A. Molecular characterization of circulating tumor cells in breast cancer: challenges and promises for individualized cancer treatment. Cancer Metastasis Rev. 2012 Dec;31(3-4):663-71. doi: 10.1007/s10555-012-9366-8. Review. PubMed PMID: 22692478.

13: Strati A, Markou A, Parisi C, Politaki E, Mavroudis D, Georgoulas V, Lianidou E. Gene expression profile of circulating tumor cells in breast cancer by RT-qPCR. BMC Cancer. 2011 Oct 4;11:422. doi: 10.1186/1471-2407-11-422. PubMed PMID: 21967632; PubMed Central PMCID: PMC3224356.

14: Chimonidou M, Strati A, Tzitzira A, Sotiropoulou G, Malamos N, Georgoulas V, Lianidou ES. DNA methylation of tumor suppressor and metastasis suppressor genes in circulating tumor cells. Clin Chem. 2011 Aug;57(8):1169-77. doi: 10.1373/clinchem.2011.165902. Epub 2011 Jun 23. PubMed PMID: 21700955.

15: Markou A, Strati A, Malamos N, Georgoulas V, Lianidou ES. Molecular characterization of circulating tumor cells in breast cancer by a liquid bead array hybridization assay. Clin Chem. 2011 Mar;57(3):421-30. doi: 10.1373/clinchem.2010.154328. Epub 2011 Jan 18. PubMed PMID: 21245367.

16: Markou A, Tsaroucha EG, Kaklamanis L, Fotinou M, Georgoulas V, Lianidou ES. Prognostic value of mature microRNA-21 and microRNA-205 overexpression in non-small cell lung cancer by quantitative real-time RT-PCR. Clin Chem. 2008 Oct;54(10):1696-704. doi: 10.1373/clinchem.2007.101741. Epub 2008 Aug 21. PubMed PMID: 18719201.

17: Stathopoulou A, Ntoulia M, Perraki M, Apostolaki S, Mavroudis D, Malamos N, Georgoulas V, Lianidou ES. A highly specific real-time RT-PCR method for the quantitative determination of CK-19 mRNA positive cells in peripheral blood of patients with operable breast cancer. Int J Cancer. 2006 Oct 1;119(7):1654-9. PubMed PMID: 16708381.

**Δύο υποτροφίες στο έργο με τίτλο
«Σύνθεση α) πολυπετιδικών πολυμερών βασισμένα στην πολυ(ιστιδίνη) και β)
πολυπετιδικών πολυμερών βασισμένα στην πολυ(ιστιδίνη), για την μελέτη
εγκλωβισμού και αποδέσμευσης αντικαρκινικών φαρμάκων»**

Υπεύθυνος Έργου: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΡΜΟΛΑΟΣ ΙΑΤΡΟΥ

Τμήμα Χημείας, Εργαστήριο Βιομηχανικής Χημείας, Ομάδα Πολυμερών, Αθήνα 15771

Τηλέφωνο: 2107274330

E-mail: iatrou@chem.uoa.gr

Ιστοσελίδα: <http://users.uoa.gr/~iatrou/index.html/web/>

Σύντομη περιγραφή έργου

Το έργο εστιάζει στην σύνθεση αμφίφιλλων πολυλειτουργικών πολυμερών για τον σχηματισμό νανοδομημένων υλικών που θα έχουν την ικανότητα να εγκλωβίζουν αντικαρκινικά φάρμακα, να τα κατευθύνουν εκλεκτικά στα καρκινικά κύτταρα και να τα αποδεσμεύουν εκλεκτικά σε αυτά.

Διατριβή 1.

Πιο συγκεκριμένα, στο διδακτορικό με θέμα «**Σύνθεση αμφίφιλων πολυπεπτιδικών πολυμερών βασισμένα στην πολυ(ιστιδίνη) και μελέτη εγκλωβισμού και αποδέσμευσης αντικαρκινικών φαρμάκων**», ο/η υποψήφιος διδάκτορας θα συνθέσει κατά συστάδες αμφίφιλα πολυπεπτιδικά και υβριδικά πολυμερή που μία από τις συστάδες θα είναι η πολυιστιδίνη. Τα πολυμερή αυτά θα συσσωματώνονται σε υδατικό περιβάλλον και θα έχουν την ικανότητα να εγκλωβίζουν τυπικά αντικαρκινικά φάρμακα. Τα νανοσωματίδια που θα δημιουργούνται θα έχουν ομάδες-στόχους που θα τους δίνει την ιδιότητα να βιοσυσσωρεύονται εκλεκτικά στα καρκινικά κύτταρα. Επίσης θα απελευθερώνουν τα φάρμακα μόνο σε στο χαμηλότερο pH των καρκινικών κυττάρων, λόγω της αποκρισιμότητας της πολυιστιδίνης στο pH, ώστε να αυξήσουμε την εκλεκτικότητα της μεταφοράς και αποδέσμευσης των φαρμάκων αυτών μόνο σε καρκινικά κύτταρα. Ο/η υποψήφιος διδάκτορας θα κάνει την μελέτη εγκλωβισμού και αποδέσμευσης των φαρμάκων κάτω από διαφορετικές συνθήκες, που θα στοχεύουν στην βελτιστοποίηση των συνθηκών για την εκλεκτική αποδέσμευση υπό συνθήκες καρκινικού ιστού.

Διατριβή 2.

Στο διδακτορικό με θέμα «**Σύνθεση νανοδομημένων πολυπεπτιδικών υλικών βασισμένα στην πολυ(κυστεΐνη) και την πολυ(ιστιδίνη) για τον εγκλωβισμό και αποδέσμευση αντικαρκινικών φαρμάκων**», ο υποψήφιος διδάκτορας θα συνθέσει πολυμερικά υλικά που θα έχουν την ικανότητα να δημιουργούν νανοδομές και να εγκλωβίζουν αντικαρκινικά φάρμακα. Η παρουσία της πολυιστιδίνης και της πολυκυστεΐνης θα τους δώσουν τις απαραίτητες ιδιότητες ώστε οι νανοδομές να αποκρίνονται τόσο στο pH όσο και σε οξειδοαναγωγικές ιδιότητες των κυττάρων. Με αυτό τον τρόπο θα εκμεταλλευτούμε τις ιδιαίτερες ιδιότητες των καρκινικών κυττάρων για να μπορέσουμε να τα στοχεύσουμε και να αποδεσμεύσουμε εκλεκτικά τα αντικαρκινικά φάρμακα σε αυτά. Ο/η υποψήφιος διδάκτορας θα κάνει την μελέτη εγκλωβισμού και αποδέσμευσης των φαρμάκων κάτω από διαφορετικές συνθήκες, που θα στοχεύουν στην βελτιστοποίηση των συνθηκών για την εκλεκτική αποδέσμευση υπό συνθήκες καρκινικού ιστού.

Ενδεικτικές Δημοσιεύσεις:

1. Thrasyvoulos Aliferis, Hermis Iatrou, and Nikos Hadjichristidis
“*Living Polypeptides*”
Biomacromolecules 2004, **5**, 1653.
2. Nikos Hadjichristidis, Hermis Iatrou, Marinos Pitsikalis and Georgios Sakellariou
“*Synthesis of Well-Defined Polypeptide-Based Materials via the Ring-Opening Polymerization of α -Amino Acid N-Carboxyanhydrides*”
Chemical Reviews 2009, **109**, 5528.
3. Nikolay Houbenov, Johannes S. Haataja, Hermis Iatrou, Nikos Hadjichristidis, Janne Ruokolainen, Charl F.J. Faul, and Olli Ikkala
“*Self-Assembled Polymeric Supramolecular Framework Material*”
Angewandte Chemie International Edition 2011, **50**, 2516.
4. Manos Gkikas, Hermis Iatrou, Nikolaos S. Thomaidis, Paschalis Alexandridis, and Nikos Hadjichristidis
“*Well-Defined Homopolypeptides, Copolypeptides, and Hybrids of Poly(L-proline)*”
Biomacromolecules 2011, **12**, 2396.
5. J. Haataja, N. Houbenov, H. Iatrou, N. Hadjichristidis, A. Karatzas, C. Faul, P. Rannou, O.

Ikkala

"Double Smectic Self-Assembly in Block Copolypeptide Complexes"

Biomacromolecules 2012, **13(11)**, 3572.

6. Ian Hamley, Ashkan Dehsorkhi, Valeria Castelletto, Jani Seitsonen, Janne Ruokolainen, Hermis Iatrou,
"Self-assembly of a model amphiphilic oligopeptide incorporating an arginine headgroup"
Soft Matter 2013, **9**, 4794.
7. H. Iatrou, K. Dimas, M. Gkikas, C. Tsimblouli, S. Sofianopoulou
"Polymersomes from Polypeptide Containing Triblock Co- and Terpolymers for Drug Delivery against Pancreatic Cancer: Asymmetry of the External Hydrophilic Blocks"
Macromolecular Bioscience 2014, **14(9)**, 1222-1238.
8. D. Mavrogorgis, P. Bilalis, A. Karatzas, D. Skoulas, G. Fotinogiannopoulou, H. Iatrou,
"Controlled polymerization of histidine and synthesis of well-defined stimuli responsive polymers. Elucidation of the structure-aggregation relationship of this highly multifunctional material"
Polymer Chemistry 2014, **5(21)**, 6256-6278.
9. M. Gkikas, J. Haataja, J. Ruokolainen, H. Iatrou, N. Houbenov,
"Complexation-Driven Mutarotation in Poly(L-proline) Block Copolypeptides"
Biomacromolecules 2015, **16(11)**, 3686-3693.
10. P. Bilalis, S. Varlas, A. Kiafa, A. Velentzas, D. Stravopodis, H. Iatrou,
"Preparation of hybrid triple-stimuli responsive nanogels based on poly(L-histidine)"
Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry 2015, Ahead of Print
11. P. Bilalis, L. Tziveleka, Leto-A.; Varlas, Spyridon; Iatrou, Hermis
"pH-Sensitive nanogates based on poly(L-histidine) for controlled drug release from mesoporous silica nanoparticles"
Polymer Chemistry 2016, **7**, 1475-1485.
12. D. Skoulas, P. Christakopoulos, D. Stavroulaki, K. Santorinaios, V. Athanasiou and H. Iatrou