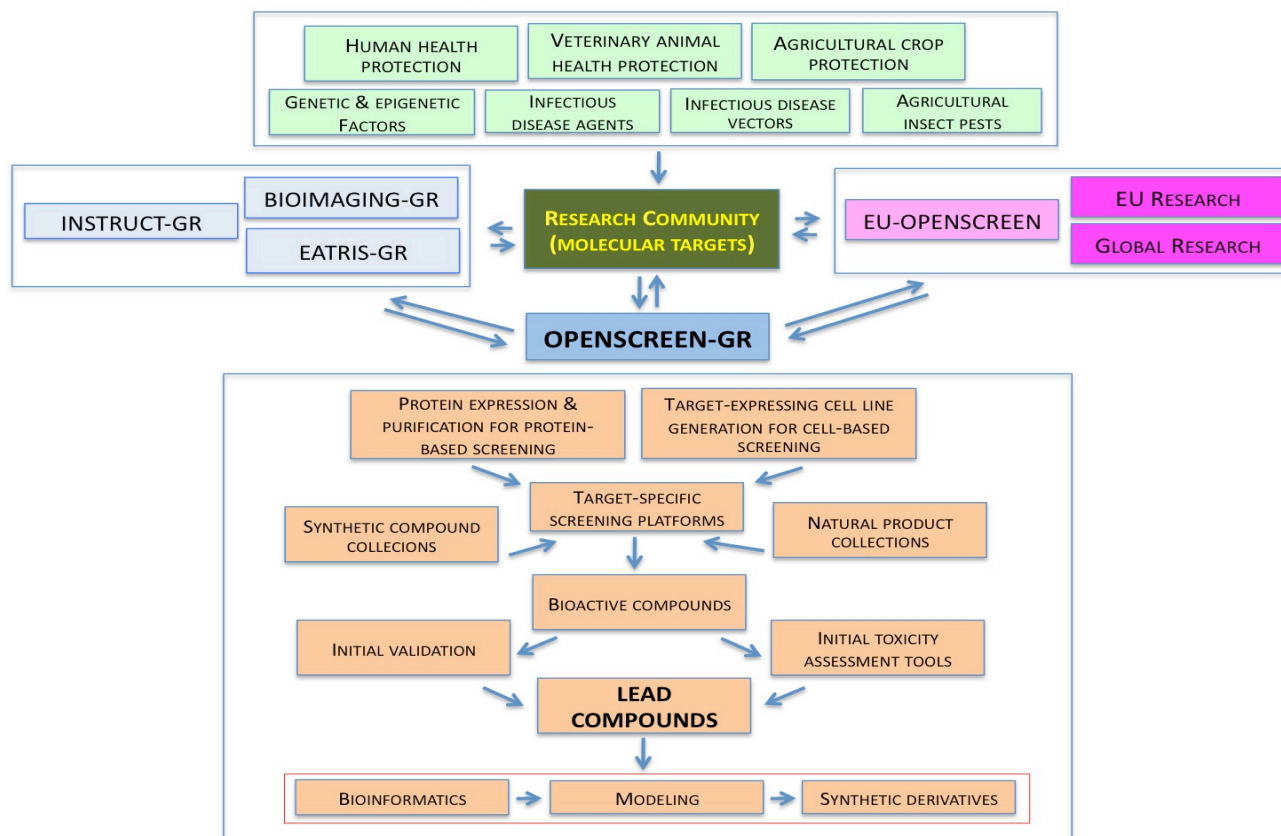


## Description of the planned new Research Infrastructure

OPENSREEN-GR is a new research infrastructure that will provide an expanded capacity for research activities that include in their mission medium to large-scale **molecular target-based screening for lead discovery** and identification of bioactive compounds. Through its creation, the national scientific community will acquire an infrastructure capable of providing all required instrumentation and technological expertise needed in order for target-based screening activities to be carried out effectively. In turn, this will allow a better interconnection of regional and national activities in the area of target-based lead discovery, and a more effective linkage with relevant activities at a European and global level while, at the same time, lessening the burden imposed on the national research budget by reducing considerably the requirement for multiple purchases of individual pieces of relevant equipment that can only serve research needs on a more limited scale. Finally, the European research community would also benefit from the planned activity through the connection of OPENSREEN-GR with its European counterpart, EU-OPENSREEN. The major features of OPENSREEN-GR are shown in the following scheme and further elaborated upon below.



The scientific, technological and organizational structure of OPENSREEN-GR and its connection to other national and European/global infrastructures and research initiatives.

As indicated above, the facility will serve the needs of the wider scientific community that studies problems related to the protection of public health, which is burdened by agents as diverse as genetic and epigenetic disease-causing factors, infectious disease agents such as parasites and viruses, vectors of disease agents, primarily hematophagous insects, and plant-eating insects and other plant disease agents that cause great losses in crop production. An effective way toward the amelioration of such problems is the identification of molecules, usually small chemical compounds or **leads**, capable of interfering with the function of proteins, either normal cellular constituents or constituents of pathogenic factors and organisms, the **targets** whose abnormal function causes deficient cellular functions and disease states. The search for such leads requires fast examination of large **collections of synthetic or natural compounds** using appropriate **screening platforms** and **reporter assays** and specific instrumentation for **assay readout** as well as initial **validation for functional relevance** and **assessments of cytotoxicity** before the leads are delivered for further studies to the requesting research group. OPENSREEN-GR will satisfy these needs by providing a central facility for protein expression, screening assay platform development, screening undertaking and initial functional validation on cell lines and small experimental animals at the Institute of Biosciences and Applications, NCSR "Demokritos" (IBA-NCSR). More specialized functional validation, specifically for infectious disease-causing parasites agents, will be provided by a collaborating regional center at the Institute of Molecular Biology and Biotechnology, Foundation of Research and Technology Hellas (IMBB-FORTH), Crete. Collections of synthetic and natural compounds will be provided by other regional collaborating

centers located at the National Hellenic Research Foundation (NHRF) in Athens, the School of Pharmacy of the University of Athens (SP-UoA), the Department of Molecular Biology at the University of Thrace (MB-DUTH), Alexandroupolis and the NCSR "Demokritos". Finally, the DUTH regional collaborating center will provide the infrastructure and expertise required for initial toxicity assessments. It is also noted that should modeling and bioinformatics be required, these will be provided by the collaborating center at the Department of Genetics, Agricultural University of Athens (AUA) as well as NCSR, while facilities for lead derivatization will be provided by the collaborating center at NHRF.

#### **Relevance for and contribution to the affected scientific or technical field**

The specific infrastructure will undoubtedly enhance significantly the capacity, output and hence the scientific competitiveness of its users. It is anticipated that working interactions and collaborative initiatives amongst researchers investigating problems of common interest and relevant industrial partners will be also promoted and enhanced thus providing further value-added benefits to all collaborating parties. For the latter, it is anticipated that the proposed infrastructure will contribute substantially to the **filling of the gap between basic and applied research and to the effective promotion of technology transfer** by expanding the basis for the development and commercialization of innovative solutions to the described health problems.

At a regional level, examples of users include researchers investigating remedies for viral diseases at the Hellenic Pasteur Institute (HPI); malaria parasite, Dengue and West Nile virus control at the IMBB-FORTH; malaria vector control at the NCSR in collaboration with NHRF; GPCR-mediated neuronal disease therapies at the NCSR in collaboration with the HPI; antiviral, anticancer and antiinflammatory agent discovery at the DUTH, agricultural insect pest control by endocrine disruptors at the NCSR in collaboration with the Benakion Phytopathological Institute (BPI), effects of natural cosmetic and agrochemical substances on specific cell models at the NCSR in collaboration with the SP-UoA, the AUA and pharmaceutical and chemical SMEs; and cancer and inflammatory disease control at the NCSR.

At a national level, example of collaborative initiatives include those between the HPI, NHRF and DUTH for parasitic and viral infectious diseases; the NCSR, the AUA, the Universities of Crete, Thessaloniki and Thessaly, the DUTH, the BPI and the SP-UoA for agricultural insect pest control; and the NCSR, the University of Patras and the NHRF for GPCR-mediated neuronal disease therapies.

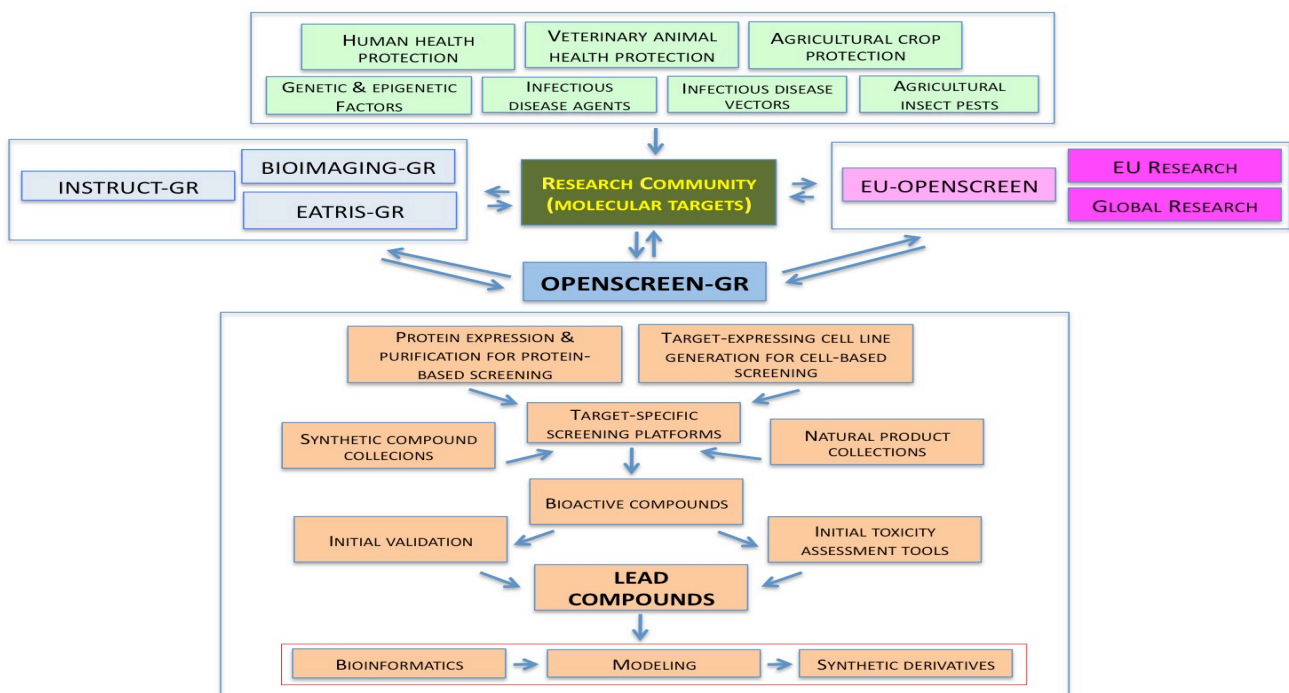
At a European level, example cases of relevant collaborations include recently completed (FP5 and FP6), ongoing and submitted (FP7) EC-funded RTD programs such as ENAROMaTIC (FP7-coordination by NCSR; also NHRF), TransmalariaBlock (FP7-IMBB-FORTH) and Eco-BiteShield (FP7- coordination by NCSR, under review) for malaria and other infectious disease transmission blocking; "Bioinsecticides from Insect Parasitoids" (BIP) for control of agricultural insect pests (FP5-NCSR); NORMOLIFE (FP6-NCSR) for GPCR-mediated neuronal disease therapies; "From Biodiversity to Chemodiversity (FP6) for novel plant-derived compounds of agrochemical and cosmetic interest (NCSR). Ongoing collaborations also exist with Ghent University, Belgium and the Zoological Institute, at Leuven, Belgium for design of screening systems and validation of screening results; the Escola Superior Agraria de Braganca, Portugal, INRA, Versailles, France, the Julius Kühn-Institut, Darmstadt, Germany and the the Volcani Center Agricultural Research Organization, Israel for agricultural insect pest control; the University of Neuchâtel, Switzerland, the University of Pisa, Italy, the Imperial College London UK, the University of Leipzig, Germany and *NeuroProof* GmbH, Rostock, Germany for malaria transmission blocking (NCSR); with Euroscreen, SA, Brussels, Belgium for GPCR ligand screening; and the Worlaw Technical University, Poland and the Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy for inflammatory disease control.

At a global level, relevant ongoing collaborations include a funded cooperation under GR-CHINA 2012-2014, on 'Bioactive essential oils and other substances isolated from Greek and Chinese endemic species with health promoting properties' (DUTH); and continuing collaborations with the Key Laboratory of Natural Pesticide and Chemical Biology, South China Agricultural University, Wushan, Guangzhou for identification of novel insect endocrine disruptors; the Division of Applied Life Sciences, Graduate School of Agriculture, Kyoto University, Japan for modeling and synthesis of new insect endocrine disruptors; and Inscent, Inc., Irvine, CA, USA for discovery of new ligands for mosquito olfactory proteins.

Besides the obvious direct benefits accrued to the users of OPENSREEN-GR, Greek scientists and their industrial collaborators stand to also benefit greatly from interactions with EATRIS-GR and other new national infrastructures indicated above, as well as the expanded capabilities offered by EU-OPENSREEN and other infrastructure networks linked to it. Conversely, the European scientific community and EU-OPENSREEN in particular stand to also benefit from the existence of OPENSREEN-GR, which could provide natural resources present in the eastern Mediterranean region of the Union that are not readily available in other parts of the continent.

## Περιγραφή της προτεινόμενης νέας ερευνητικής υποδομής

Η συγκεκριμένη πρόταση αφορά τη δημιουργία νέας ερευνητικής υποδομής, της OPENSSCREEN-GR, η οποία έχει ως σκοπό να αυξήσει τις υπάρχουσες δυνατότητες για την έρευνα στο τομέα της μεσαίας έως μεγάλης κλίμακας σάρωσης υφιστάμενων ερευνητικών ή εμπορικών τραπεζών φυσικών και συνθετικών μορίων με στόχο την ανίχνευση μορίων-οδηγών με βάση τη μοριακή στόχευση. Με τη δημιουργία της OPENSSCREEN-GR η εθνική επιστημονική κοινότητα θα αποκτήσει μια ολοκληρωμένη υποδομή που θα της παρέχει όλη την απαραίτητη οργανολογία και τεχνογνωσία που χρειάζεται για την επίτευξη του επιδιωκόμενου στόχου. Αυτό θα επιτρέψει την διασύνδεση των εθνικών δραστηριοτήτων στον τομέα της ανακάλυψης νέων μορίων που τροποποιούν τη λειτουργία επιλεγμένων μοριακών στόχων γενικότερου ενδιαφέροντος καθώς και την αποτελεσματικότερη διασύνδεση τους σε Ευρωπαϊκό αλλά και παγκόσμιο επίπεδο, ενώ ταυτόχρονα θα εξοικονομήσει σημαντικό μέρος του εθνικού προϋπολογισμού για την έρευνα μειώνοντας τα ποσά που δαπανώνται σε μεμονωμένες αγορές οργάνων που αναγκαστικά εξυπηρετούν ανάγκες περιορισμένης κλίμακας. Επιπλέον, όπως αναλύεται παρακάτω, η Ευρωπαϊκή επιστημονική κοινότητα θα ωφεληθεί από την προτεινόμενη υποδομή κυρίως μέσω της δημιουργικής διασύνδεσης της νέας υποδομής με το αντίστοιχο Ευρωπαϊκό πρόγραμμα EU-OPENSSCREEN. Τα κύρια χαρακτηριστικά του προγράμματος OPENSSCREEN-GR παρατίθενται σχηματικά παρακάτω και περιγράφονται στη συνέχεια.



Η επιστημονική, τεχνολογική και οργανωτική δομή του OPENSSCREEN-GR και η διασύνδεσή του με άλλες εθνικές και Ευρωπαϊκές υποδομές και ερευνητικά δίκτυα.

Σύμφωνα με το παραπάνω διάγραμμα, η προτεινόμενη Ερευνητική Υποδομή θα εξυπηρετεί τις ανάγκες της ευρύτερης επιστημονικής κοινότητας και κατ' επέκταση των συνδεδεμένων με αυτήν παραγωγικών μονάδων για την αντιμετώπιση παραγόντων που επιβαρύνουν τη δημόσια υγεία, όπως γενετικές και επιγενετικές νόσους, παράσιτα ή ιούς που προκαλούν μολυσματικές νόσους, φορείς τέτοιων ασθενειών όπως αιματοφάγα έντομα καθώς και άλλους παράγοντες, όπως φυτοφάγα έντομα, που προκαλούν σημαντικές καταστροφές στη φυτική παραγωγή. Ο πλέον αποτελεσματικός τρόπος για την αντιμετώπιση τέτοιων σημαντικών προβλημάτων είναι η ταυτοποίηση μορίων-οδηγών, που συνήθως είναι μικρές χημικές ενώσεις και έχουν την ικανότητα να παρεμβαίνουν στην λειτουργία πρωτεϊνών-στόχων, που είτε αποτελούν κυτταρικά συστατικά ή συστατικά παθογόνων παραγόντων των οποίων η λειτουργία προκαλεί δυσλειτουργία στις συνήθεις κυτταρικές διεργασίες προκαλώντας παθολογικές καταστάσεις ή ακόμη συστατικά των φορέων των παθογόνων παραγόντων. Η αναζήτηση τέτοιων μορίων-οδηγών απαιτεί τη γρήγορη ανάλυση τεράστιων συλλογών συνθετικών ή φυσικών μορίων με χρήση εξειδικευμένων κυτταρικών και βιοχημικών συστημάτων, ειδικών συστημάτων αναφοράς και ειδικής οργανολογίας για την αποτίμηση των αποτελεσμάτων, αρχικές αξιολογήσεις της ενεργότητας ταυτοποιούμενων μορίων-οδηγών σε κατάλληλα κυτταρικά συστήματα καθώς και μια εκτίμηση της πιθανής κυτταροτοξικότητάς τους πριν από την παράδοση τους στις ερευνητικές ομάδες που διενεργούν τις σχετικές μελέτες.

Ανταποκρινόμενο στις σχετικές ανάγκες, το Ινστιτούτο Βιοεπιστημών και Εφαρμογών του ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος (ΕΚΕΦΕΔ) θα δημιουργήσει μια κεντρική μονάδα παροχής υπηρεσιών έκφρασης πρωτεϊνών και ανάπτυξης κυτταρικών και πρωτεϊνικών συστημάτων για δοκιμασίες σάρωσης και προκαταρκτικού

ελέγχου λειτουργικότητας νεοανακαλυπτόμενων μορίων-οδηγών σε κυτταρικές σειρές και μικρά πειραματόζωα. Πιο εξειδικευμένες λειτουργικές δοκιμασίες για μολυσματικές νόσους προκαλούμενες από παράσιτα θα γίνονται σε συνεργασία με το Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας (IMBB) του Ιδρύματος Έρευνας και Τεχνολογίας Κρήτης. Το ΕΚΕΦΕΔ και συνεργαζόμενοι φορείς στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών (ΕΙΕ), Φαρμακευτική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) και Τμήμα Μοριακής Βιολογίας Πανεπιστημίου Θράκης (ΔΠΘ) θα συνεισφέρουν βιβλιοθήκες συνθετικών και φυσικών ουσιών, ενώ το ΔΠΘ θα παρέχει επίσης οργανολογία και τεχνογνωσία για δοκιμασίες τοξικότητας. Αν απαιτούνται, μελέτες μοντελοποίησης και βιοπληροφορικής θα γίνονται στο Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΓΠΑ) και στο ΕΚΕΦΕΔ, ενώ σύνθεση παραγώγων ταυτοποιούμενων μορίων-οδηγών θα γίνεται στο ΕΙΕ. Οι συνδυασμένες υπηρεσίες θα αποτελέσουν την εθνική υποδομή OPENSREEN-GR.

### **Συμβολή και συνάφεια του επιστημονικού και τεχνολογικού τομέα.**

Η προτεινόμενη ερευνητική υποδομή θα ενισχύσει σημαντικά την ικανότητα, την παραγωγή και ως εκ τούτου την ανταγωνιστικότητα των ερευνητών οι οποίοι θα την χρησιμοποιήσουν. Επίσης αναμένεται ότι η συνεργασία ερευνητών και παραγωγικών φορέων για τη διερεύνηση προβλημάτων κοινού ενδιαφέροντος θα ενισχυθεί με περαιτέρω οφέλη προστιθέμενης αξίας για τις συνεργαζόμενες ομάδες. Ειδικότερα, αναμένεται ότι η νέα υποδομή θα συμβάλει σημαντικά στη γεφύρωση του υφιστάμενου κενού ανάμεσα στην ακαδημαϊκή και βιομηχανική έρευνα δίνοντας πρόσβαση και στον ευρύτερο εθνικό παραγωγικό φορέα, εταιρείες spin offs και άλλους ενδιαφερομένους βιομηχανικούς φορείς με στόχο την ενίσχυση του R&D τους, την ανάπτυξη της καινοτομίας που θα συνοδεύεται από την εμπορική αξιοποίηση των αποτελεσμάτων προς όφελος της επιδιωκόμενης οικονομικής ανάπτυξης της χώρας.

Σε εθνικό επίπεδο, αναφέρονται ως παραδείγματα φορέων που θα επωφεληθούν από τη νέα υποδομή το Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ (ΕΙΠ) και το ΔΠΘ για έρευνα για στις αιτίες και τη θεραπεία ικών λοιμώξεων, το ΙΒΜΒ, το ΕΙΠ και το ΕΙΕ για την ελονοσία και τον ιό του Δυτικού Νείλου, το ΕΚΕΦΕΔ, το ΕΙΕ και συνεργαζόμενοι ιδιωτικοί φορείς για τον έλεγχο του φορέα της ελονοσίας, του ΕΚΕΦΕΔ και το Μπενάκειο Φυτοπαθολογικό Ινστιτούτο για προστασία γεωργικών προϊόντων από εντομοφάγα έντομα, το ΕΚΕΦΕΔ και το ΕΙΠ για νευρολογικές παθήσεις που προκαλούνται από δυσλειτουργία GPCR κυτταρικών υποδοχέων, το ΔΠΘ και συνεργαζόμενοι ιδιωτικοί φορείς για αντικά, αντικαρκινικά και αντιφλεγμονώδη προϊόντα, και το ΕΚΕΦΕΔ με το ΕΚΠΑ και με ιδιωτικές εταιρείες για φαρμακευτικά και φυσικά και χημικά σκευάσματα κατά του καρκίνου και των φλεγμονών καθώς και την παραγωγή φυσικών καλλυντικών.

Σε Ευρωπαϊκό επίπεδο, ενδεικτικά αναφέρονται συνεργασίες που υποστηρίχθηκαν από προγράμματα ΕΤΑ όπως τα ENAROMaTIC (FP7-NCSRD και ΕΙΕ), TransmalarialBlock (FP7-IMBB) και Eco-BiteShield (FP7- υπό κρίση για Α' Φάση, NCSRD) για έλεγχο της μετάδοσης της ελονοσίας και άλλων μολυσματικών νόσων που μεταδίδονται από αιματοφάγα κουνούπια, "Bioinsecticides from Insect Parasitoids" (BIP) για τον έλεγχο φυτοφάγων εντόμων, NORMOLIFE (FP6-NCSRD) για θεραπεία νευρολογικών παθήσεων που οφείλονται σε δυσλειτουργία GPCR υποδοχέων, "From Biodiversity to Chemodiversity (FP6- NCSRD) για νέες φυσικές ουσίες ενδιαφέροντος για τις βιομηχανίες αγροχημικών προϊόντων και καλλυντικών. Άλλα παραδείγματα υφιστάμενων ευρωπαϊκών συνεργασιών είναι αυτά με το Ghent University και το Katholic University of Leuven, Belgium, την Escola Superior Agraria de Braganca, Portugal, το INRA, Versailles, France, το Julius Kühn-Institut, Darmstadt, Germany και το Volcani Center Agricultural Research Organization, Israel για σχεδιασμό συστημάτων ανίχνευσης δραστικών μορίων για έλεγχο πληθυσμών επιβλαβών εντόμων, το University of Neuchâtel, Switzerland, το University of Pisa, Italy, το Imperial College London UK, το University of Leipzig, Germany και την εταιρεία NeuroProof GmbH, Rostock, Germany για έλεγχο της μετάδοσης της ελονοσίας, και το Worclaw Technical University, Poland και το Ospedale Pediatrico Bambino, Rome, Italy για θεραπεία φλεγμονωδών νόσων.

Σε παγκόσμιο επίπεδο, αναφέρεται ως παράδειγμα η συνεργασία για 'Bioactive essential oils and other substances isolated from Greek and Chinese endemic species with health promoting properties' υπό το πρόγραμμα GR-CHINA 2012-2014 (DUTH) καθώς και οι συνεργασίες με το South China Agricultural University, Wushan, Guangzhou για ταυτοποίηση νέων ορμονικών αναστολέων για έντομα οικονομικής σημασίας, το Kyoto University, Japan για μοντελοποίηση και σύνθεση νέων ορμονικών αναστολέων επιβλαβών εντόμων και την εταιρεία Inscent, USA για νέα αποθητικά για κουνούπια.

Συμπερασματικά, πέραν του άμεσου οφέλους, Ελληνικές ερευνητικές ομάδες-χρήστες του OPENSREEN-GR και συνεργαζόμενοι φορείς τους θα ωφεληθούν σημαντικά και από τη διασύνδεσή με το EATRIS-GR και άλλες υπό σύσταση εθνικές ερευνητικές υποδομές. Σημαντικά επιπλέον οφέλη θα προσφέρει η δικτύωση με το Ευρωπαϊκό κέντρο EU-OPENSREEN και τις διασυνδεδεμένες υποδομές. Αντίστοιχα, οι Ευρωπαϊκοί ερευνητικοί φορείς και ειδικά το EU-OPENSREEN θα ωφεληθούν σημαντικά από την παρουσία του OPENSREEN-GR, το οποίο θα μπορεί να του παρέχει βιοενεργές ουσίες φυσικής προέλευσης από πηγές του Ευρωπαϊκού Νότου και της Νοτιανατολικής Μεσογείου που δεν υπάρχουν σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες.