

# Magas mortalitású tumoros betegségek célzott kezelésére alkalmas biokonjugátumok és moduljaik fejlesztése

A pályázat azonosítója: NVKP\_16-1-2016-0036

Résztvevők: Eötvös Loránd Tudományegyetem  
Semmelweis Egyetem  
ComInnex Kutatás-Fejlesztési Zártkörűen Működő Részvénytársaság

Teljes költségvetés: 1 092 158 890 Ft

Elnyert támogatás: 1 019 321 884 Ft

Az onkológiai kórképek napjainkban a világon, és így hazánkban is a vezető halálokok egyikévé léptek elő. Megfelelő kezelésük ma az egészségügy egyik legfontosabb stratégiai kérdése. Az új típusú, személyre szabott terápia fontos eleme lehet a célzott tumorterápia, amely a nagy mortalitású és súlyos tumoros elváltozásban szenvedő betegek javuló életkilátásait és életminőségének javulását eredményezheti, aminek természetesen jelentős nemzetgazdasági haszna is van. A célzott daganatterápia lényege, hogy a gyógyszer-molekulákat egy, a tumorsejteket nagy szelektivitással felismerő komponens segítségével juttatjuk a sejtekbe. A célzott terápiára alkalmazott konstrukciók többsége 3 komponensből áll: a hatóanyag, az irányítómolekula és az ezeket összekapcsoló egység (linker). A kísérletek eddig elsősorban az ellenanyagok, mint célfelismerő egységek alkalmazását preferálták (Antibody Drug Conjugates; ADCs). Azonban mára kiderült, hogy az elért eredmények korlátozottak. Ezért egyre nagyobb figyelem irányul a peptid-alapú irányítómolekulákra, amelyek kis koncentrációban is képesek nagy specifitással kötődni a tumorspecifikus vagy túlexpresszált receptorokhoz. A peptidhordozó-hatóanyag konstrukciókkal végzett kísérletek nagyon biztatóak, azonban a tumorsejteken lévő receptorok korlátozott száma miatt egy konjugátummal végzett kezelés nem mindig vezet eredményre. Ezért hasonlóan a kemoterápiához, kombinált kezelés lehet a megoldás, ami ebben az esetben azt jelenti, hogy különböző receptorokat felismerő irányítómolekulákhoz különböző hatóanyagokat kapcsolunk és

a velük végzett kombinált kezeléssel próbáljuk fokozni a daganatellenes hatást.

Ezek alapján a projekt legfőbb célkitűzése olyan három modulból (1. tumorellenes hatóanyag, 2. linker, 3. irányítómolekula) felépülő vegyülettár létrehozása, amelyek elemeinek kapcsolásával (LEGO-kémia) nagyszámú, a célzott tumorterápiára alkalmas konjugátum hozható létre. Az egyes modulokon belül a kitűzött feladatok:

1. A már alkalmazásban levő terápiás szerek kémiai módosítása mellett új kismolekulás vegyülettár előállítás.
2. Új linkerek tervezése, ami figyelembe veszi, hogy hol (pl. lizoszómában, sejt felszínen), milyen körülmények hatására (lizoszómák savas pH-ja, redukív közeg, enzimes hasítás) történjen meg a hatóanyag leadása. A bifunkcionális linkerek segítségével szelektíven kapcsolhatók a hatóanyagok és az irányítómolekulák. Ezeknek a funkciós csoportoknak a változtatásával sokféle linkert lehet létrehozni a másik két modul nagyszámú variációban történő összekapcsolására.
3. Új targetek meghatározása fágbemutató technikával, amikhez nagyszámú peptid-alapú irányítómolekula szintézisét tervezzük.
4. A modulok egyes tagjai, illetve a belőlük kialakított kombinációk vizsgálata *in vitro* és *in vivo* biológiai tesztrendszerben.