

RASopátiák diagnosztikájának és terápiájának fejlesztése

A pályázat azonosítója: NVKP_16-1-2016-0020

Résztvevők: Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Semmelweis Egyetem
Eötvös Loránd Tudományegyetem
KINETO Lab Kutatás-fejlesztési és Tanácsadó Korlátolt Felelősségű Társaság
Fototronic Kereskedelmi és Szolgáltató Korlátolt Felelősségű Társaság

Teljes költségvetés: 598 637 250 Ft

Elnyert támogatás: 517 920 050 Ft

Az emberi sejtek működésének egyik fő háttérszereplője a jelpályák erősítő/továbbító fehérjeje, a (K)RAS. Valószínűleg ezért az emberi rosszindulatú daganatok egyik, ha nem a leggyakoribb onkogénhibája a KRAS-mutáció, amely leggyakrabban a tüdőrákokban, vastagbélrákokban és hasnyálmirigyrákokban fordul elő. Az utóbbi időkben azért vált ez a kérdés az onkológia kulcskérdésévé, mert klasszikus citosztatikumok iránti és az új, úgynevezett célzott molekuláris terápiás gyógyszerekkel szembeni vagy az azokra kialakuló rezisztencia egyik fő okozója éppen a KRAS-mutáció jelenléte. A korábbi gyógyszertervezési sikertelenség alapja az, hogy a mutáció bár leggyakrabban csak 1 exon 1 kodonját érinti, ez a gyakorlatban 3-féle aminosavcserét jelent és 3 különböző biokémiai jellemzőjű onkogén molekulát eredményez, ezért 3 különböző típusú gyógyszert kell tervezni, előállítani és tesztelni, mert nem létezik ún. pán-mutáns KRAS inhibitor. A mutáns molekula biokémiai sajátosságai miatt egy másik

kihívás, hogy csak irreverzibilis inhibitornak lehet esélye és csak olyanoknak, amely a vad típusú fehérjét megkíméli, azaz minimális toxicitással jár az egészséges szövetek számára. A konzorcium azt tervezte, hogy a részben ismert vagy a kutatás-fejlesztés során meghatározott 3D szerkezeti információkra alapozva, a legkorszerűbb fragmensalapú molekulatervezés módszerét is felhasználva, hatékony lehetséges szerkezeteket azonosít, ezeket megszintetizálva azok biokémiai és daganatellenes hatásait a 3-féle típusú mutáns KRAS gént hordozó emberi daganatok *in vitro* és *in vivo* modelljein teszteli és hatékony szerkezeteket szelektál. A projekt másik célkitűzése az, hogy a napjainkban leggyakrabban végzett molekuláris patológiai vizsgálatok számára komprehenzív, új generációs RAS-mutációs diagnosztikus panelt fejleszt ki, amelyet fel lehet használni a mindennapi rutindiagnosztikában, de mintegy kísérő diagnosztikumként a fejlesztendő gyógyszer(ek) alkalmazásához is.