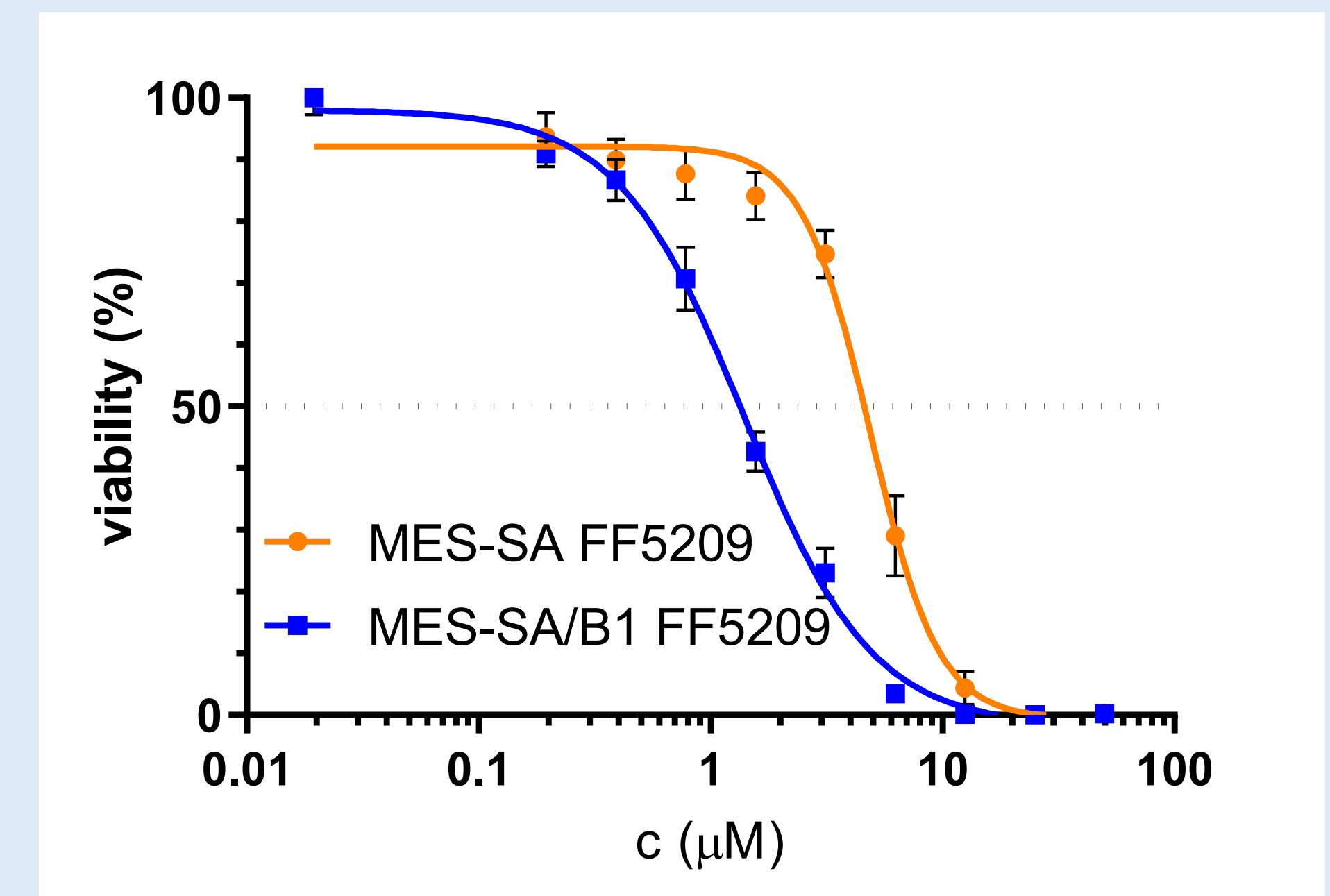
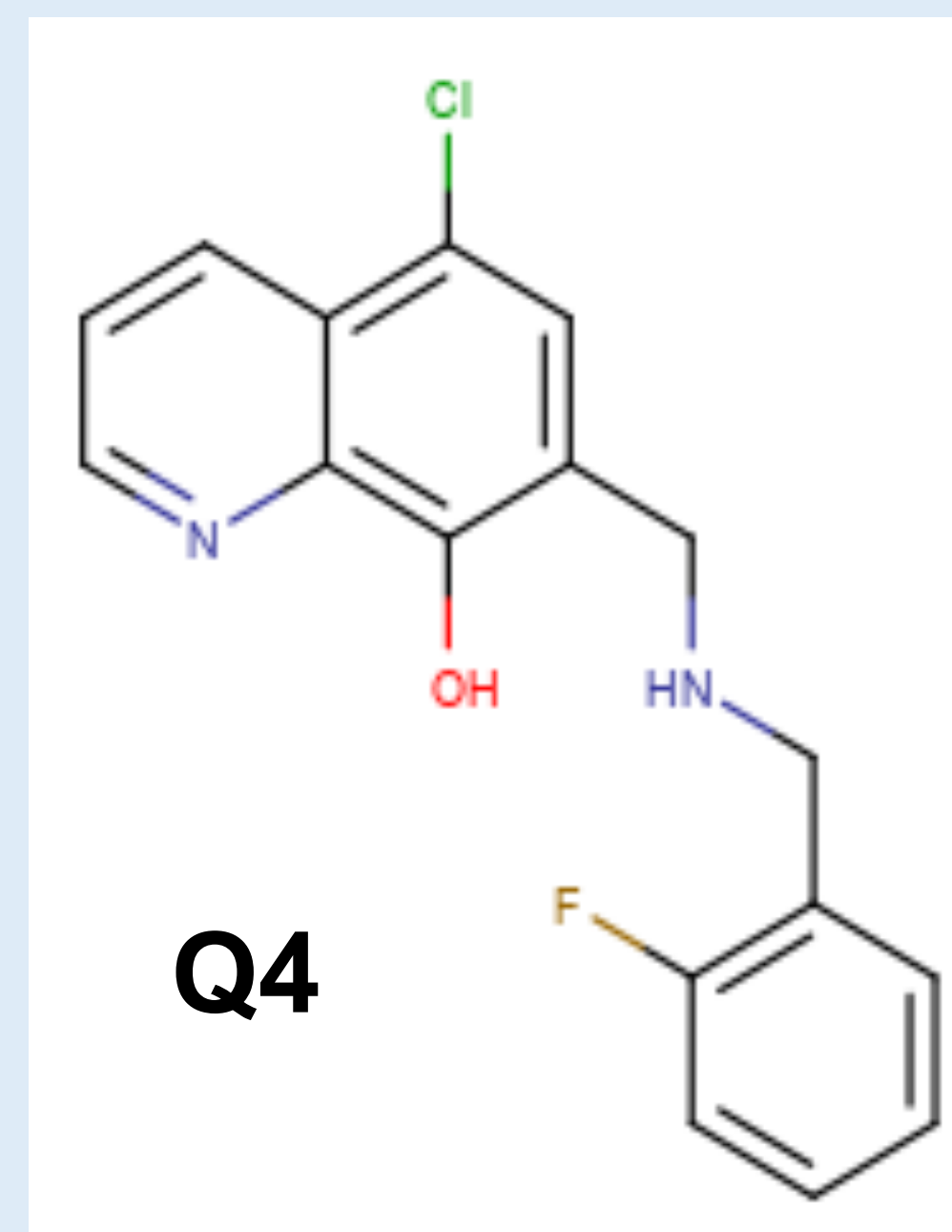


A projekt tumorsejtek multidrog rezisztenciájának (MDR) leküzdésére kifejlesztett terápiás beavatkozások lehetőségeit kívánja feltárni. Korábban kimutattuk, hogy egy klinikailag releváns, genetikailag módosított egér emlő tumor modellben a PEGilált liposzómás doxorubicin (PLD) kezelés szignifikánsan megnövelte a teljes túlélést, ami arra utal, hogy az MDR transzporterek által előidézett rezisztencia a kemoterápiás hatóanyagok liposzómális formulációjával legyőzhető. A projekt célja, hogy új hatóanyagokat fejlesszen, kidolgozza a liposzómális formuláció lépéseit, és megvizsgálja a készítmények terápiás hatását *in vitro* és *in vivo* rezisztencia modellekben. Korábbi eredményeinkre támaszkodva hatékony tumornövekedést gátló vegyületeket szintetizálunk, valamint sztérikusan stabilizált liposzómákat készítünk PEG-lipidek felhasználásával. A hatóanyag szabad és formulált változatait *in vitro* citotoxicitási eszékben jellemezzük sejtpaneleken. Az *in vitro* vizsgálatokban hatékonyan mutató készítmények terápiás hatását *in vivo* modelleken teszteljük.

1. Multidrog rezisztencia (MDR) - szelektív vegyületek és *in vitro* tesztelésük

Bár a rákgyógyítás fejlődése jelentősen javította a betegek túlélési esélyeit, a **kezeléssel szemben kialakuló rezisztencia** még mindig megoldatlan kihívást jelent. Az egyik leggyakrabban vizsgált sejt-szintű mechanizmus a **P-glikoprotein (Pgp)** túltermelése, melynek révén a rezisztens tumorsejtek képesek ellenállni a kemoterápiának. A **P-glikoprotein** egy széles specificitású transzporter, mely **felismeri és eltávolítja a sejtől a káros anyagokat**, így a gyógyszereket is. Korábbi kutatásaink során sikerült olyan, ún. **MDR-szelektív vegyületeket** azonosítanunk, melyek paradox módon éppen a multidrog rezisztens daganatsejteket támadják, azaz képesek lehetnek a hagyományos kezeléseknél ellenálló sejtek célzott elpusztítására.

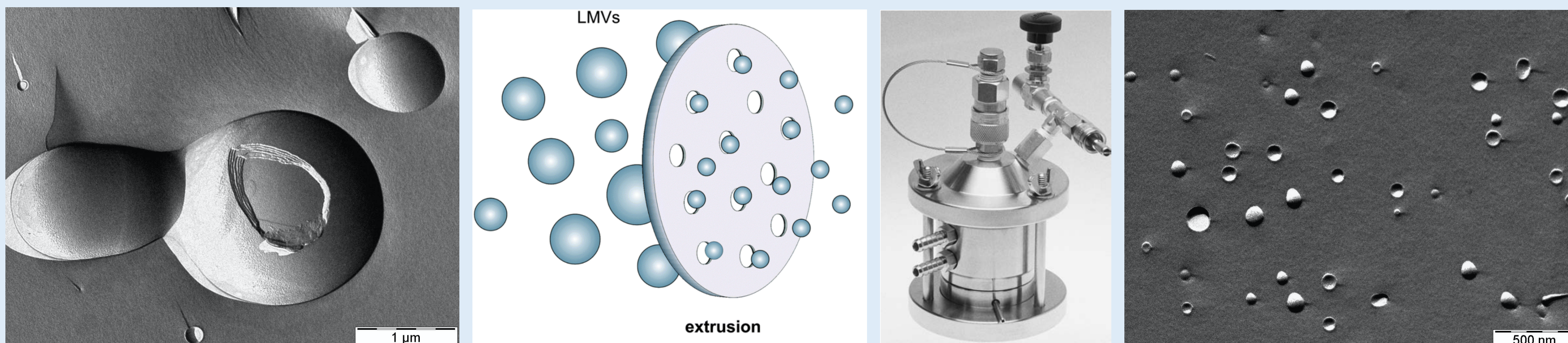
Mivel a legígéretesebb molekulák **farmakológiai alkalmazhatósága a rossz oldhatóság miatt korlátozott**, a preklinikai vizsgálatokhoz a **Q4 vezérmolekula** (8-hydroxyquinoline származék) **liposzómális formulálásának** lehetőségét kívántuk megvizsgálni.



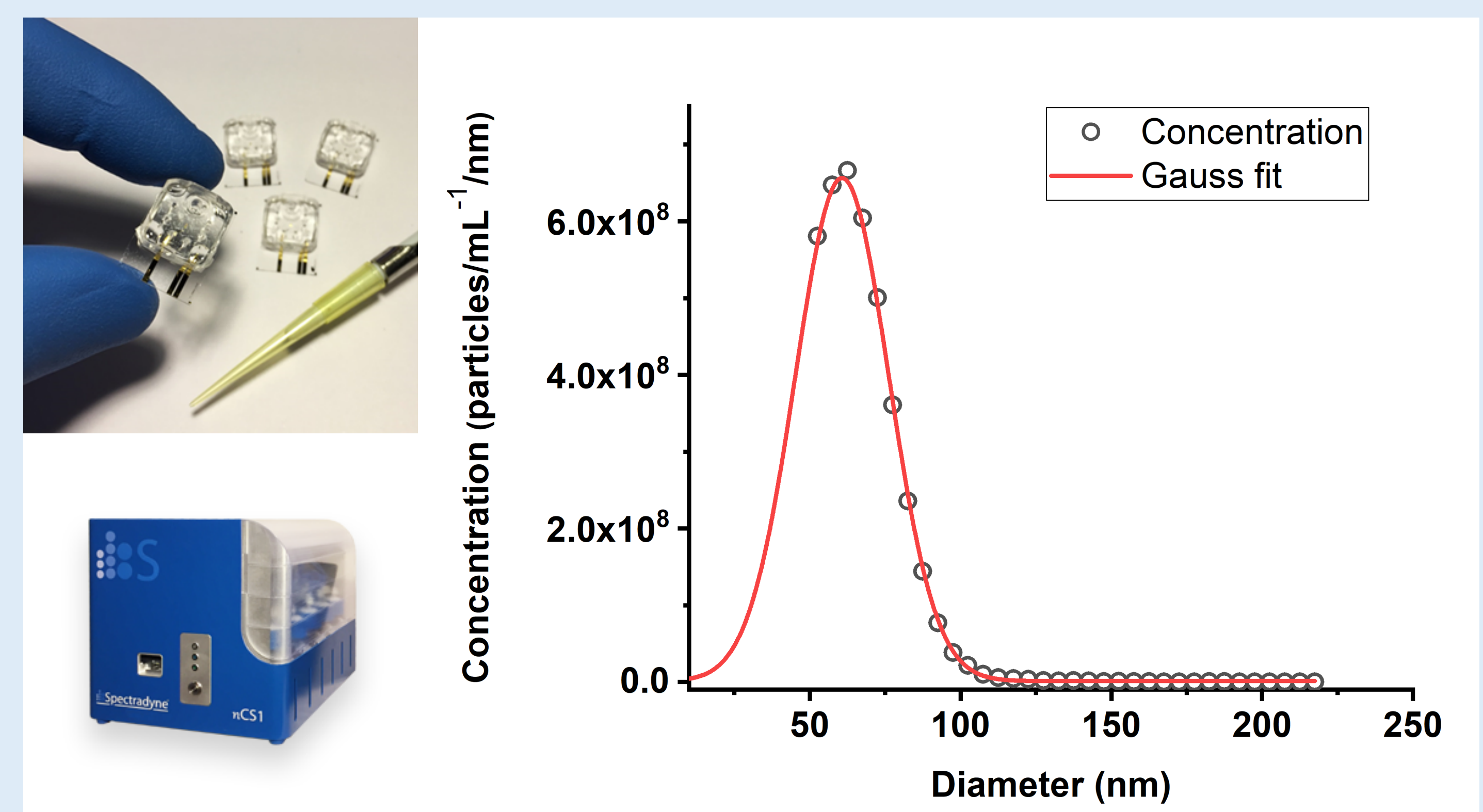
A Q4 MDR-szelektív vegyület hatékonyabb a Pgp-t kifejező MES-SA/B1 sejtvonalon, azonban hidrofób karaktere miatt közvetlen *in vivo* alkalmazása nem lehetséges.

2. MDR - szelektív vegyületek liposzómás formulációja

Gyógyszerszerhordozó liposzóma előállítása lipid-film hidratáció és extrudálás módszerével. A Q4 hatóanyag liposzómába zárását annak réz(II) komplexén keresztül aktív töltéssel valósítottuk meg.



MES-SA vs MES-SA/B1 sejtvonalon a liposzóma *in vitro* citotoxikus hatása az idővel nő, 24 óra alatt már eléri azt az IC50 értéket, amit a Q4 csak a 72 órás kísérletben. A liposzóma már 4 óra alatt is mutat jelentős citotoxikus hatást a Cu-Q4 1:1 arányú komplexéhez hasonlóan, ellentétben magával a hatóanyaggal.

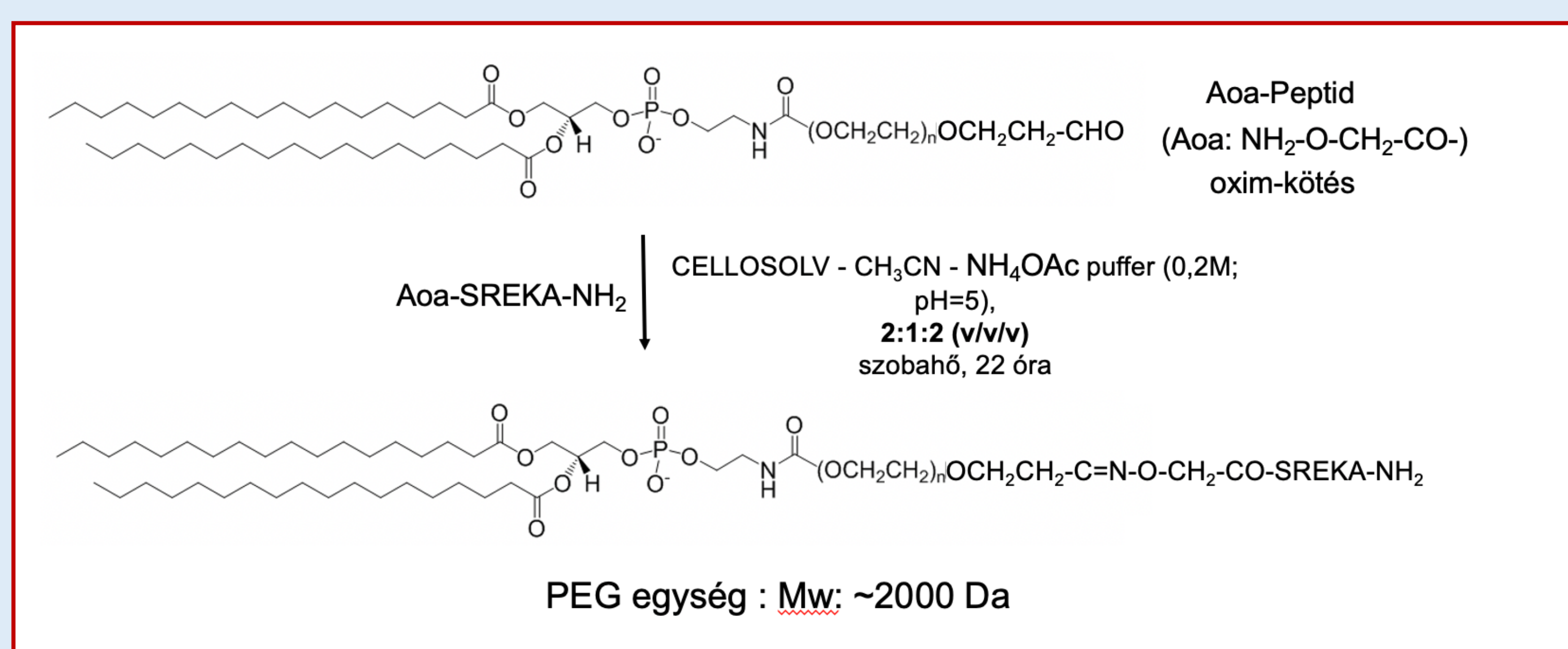


Liposzóma méret és koncentráció meghatározás mikrofluidikus ellenállás impulzus mérésével (MRPS).

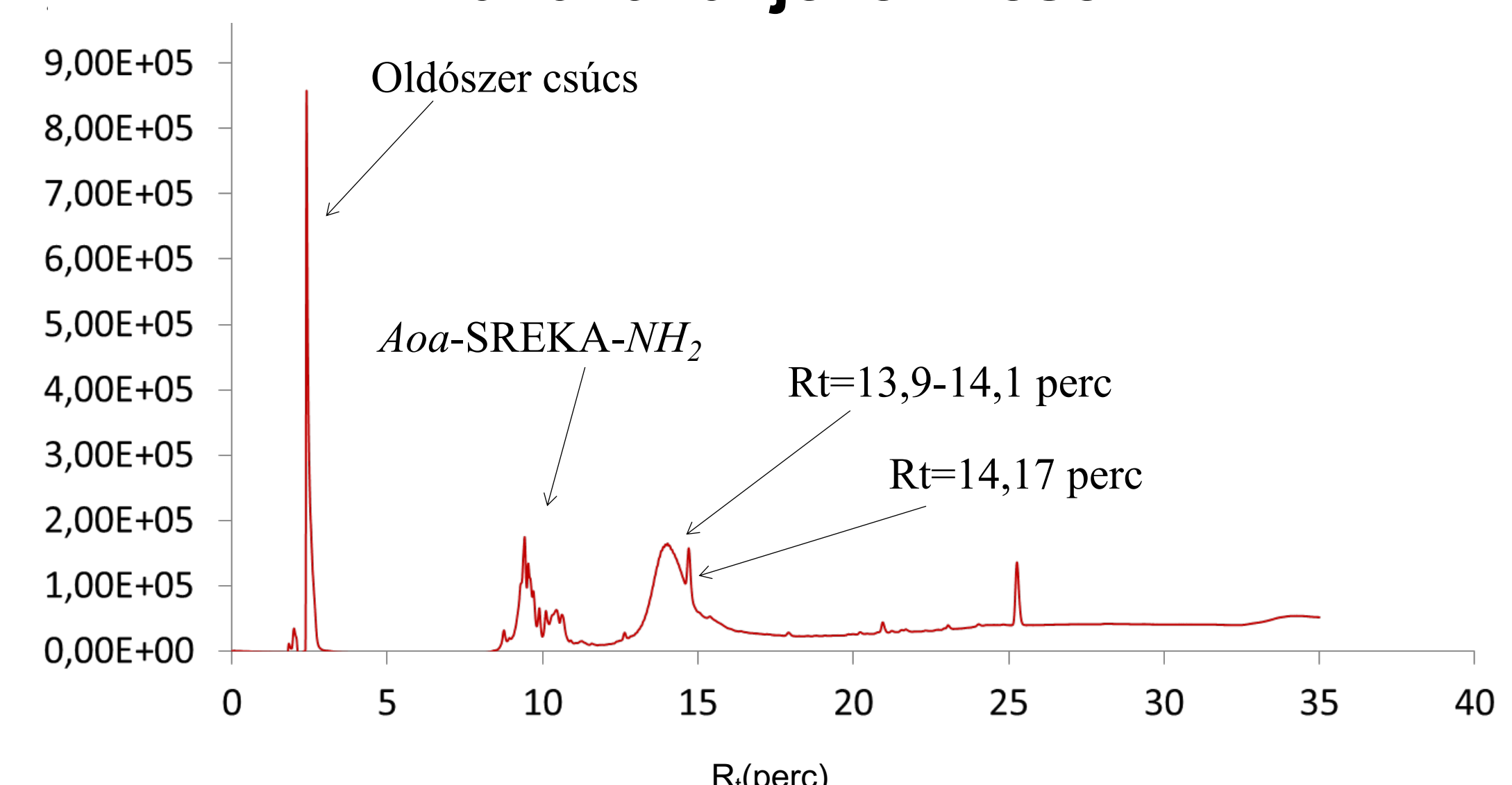
3. MDR-szelektív hatóanyag liposzómás formulációjának célzott bejuttatását biztosító peptid szintézise

Fágbeutató technikával kiválasztott **CREKA pentapeptidről** (clot-binding peptide) kimutatták, hogy **specifikusan kötődik** a tumorok stromáiban és mikrotrombusaiban lévő **fibrin**ekhez. Ezért alkalmas irányító molekula lehet célzott tumorterápiában, pl. hatóanyaggal töltött nanorészecskék célba juttatására.

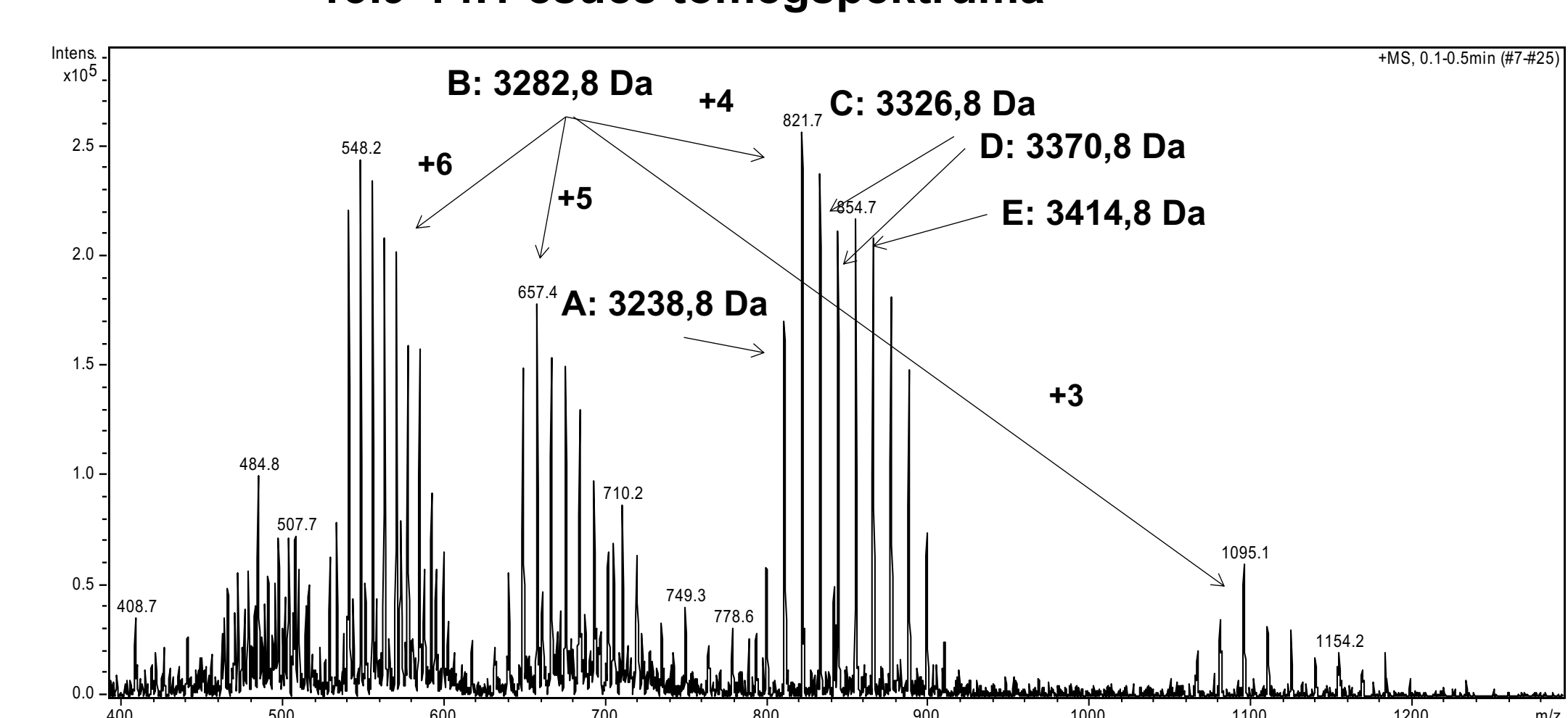
Liposzómába építhető irányító egység szintézise



DSPE-PEG2000-SREKA peptid konjugátum analitikai jellemzése



13.9-14.1 csúcs tömegspektruma



A; B; C; D; E esetén a tömegkülönbség rendre 44 ami egy $[-CH_2-CH_2-O]-$ egység.