

HUNPROTEXC

ÚJ MEGKÖZELÍTÉS A MULTIDROG REZISZTENS TUMOROK HATÉKONY KEZELÉSÉRE

Dr. Mező Gábor¹, Dr. Varga Zoltán², Dr. Szakács Gergely³

¹ MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport, ² TTK Anyag- és Környezetkémiai Intézet, ³ TTK Enzimológiai Intézet



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT

Bevezetés

- **Cél:** Rosszindulatú daganatok kemoterápiás kezelése során fellépő **multidrog rezisztencia (MDR) leküzdése.**
- **Együttműködés:**
 1. MDR-szelektív vegyületek és *in vitro* tesztelésük (Szakács Gergely)
 2. MDR-szelektív vegyületek liposzómás formulációja (Varga Zoltán)
 3. MDR-szelektív hatóanyag liposzómás formulációjának célzott bejuttatását biztosító peptid szintézise (Mező Gábor)



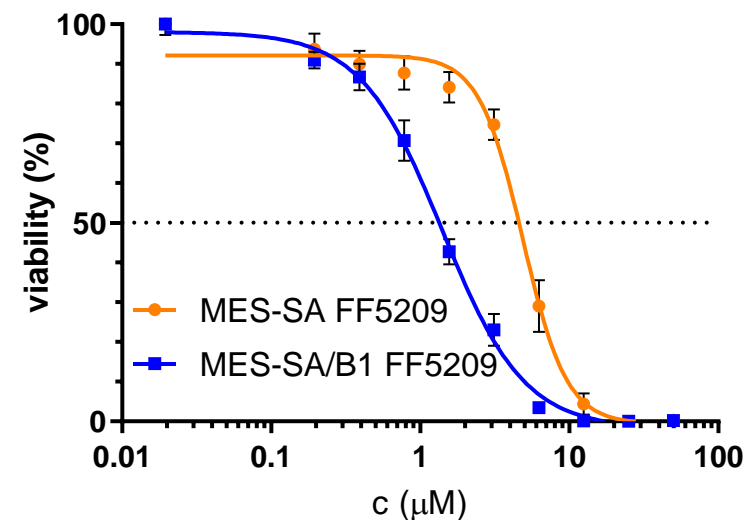
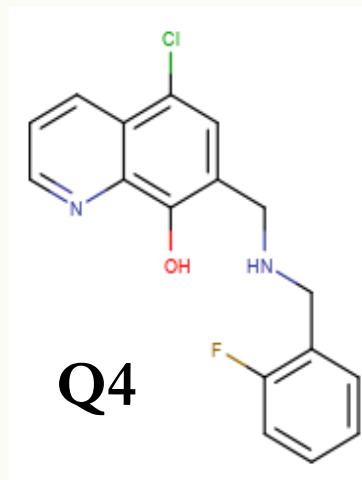
NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT

1. MDR - szelektív vegyületek és *in vitro* tesztelésük

- MDR: leggyakrabban vizsgált sejt-szintű mechanizmus a **P-glikoprotein (Pgp)** túltermelése

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

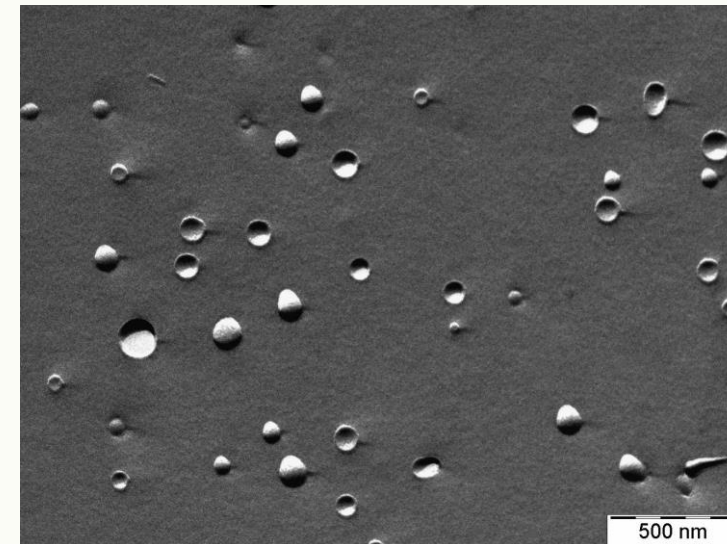
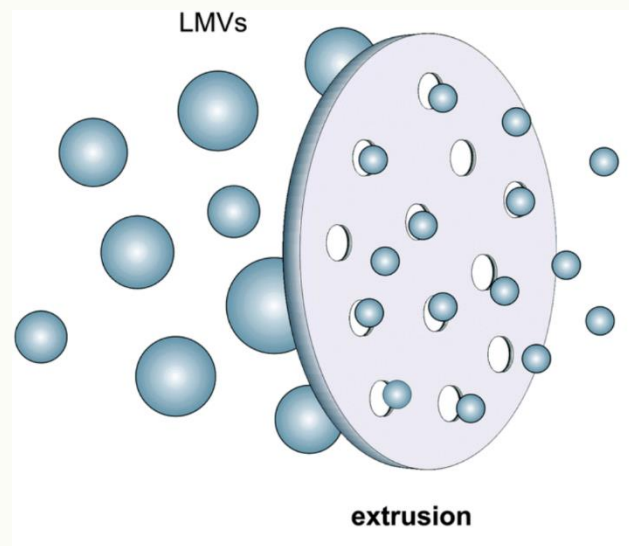
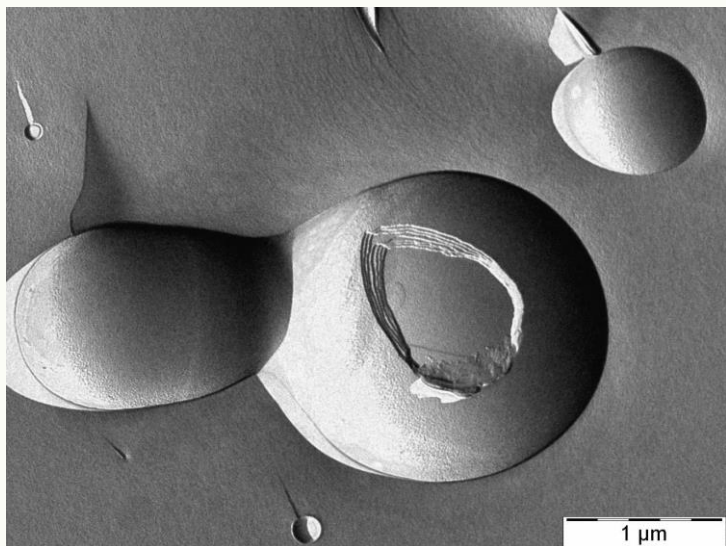


NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT

2. MDR - szelektív vegyületek liposzómás formulációja

- Lipid-film hidratáció és extrudálás

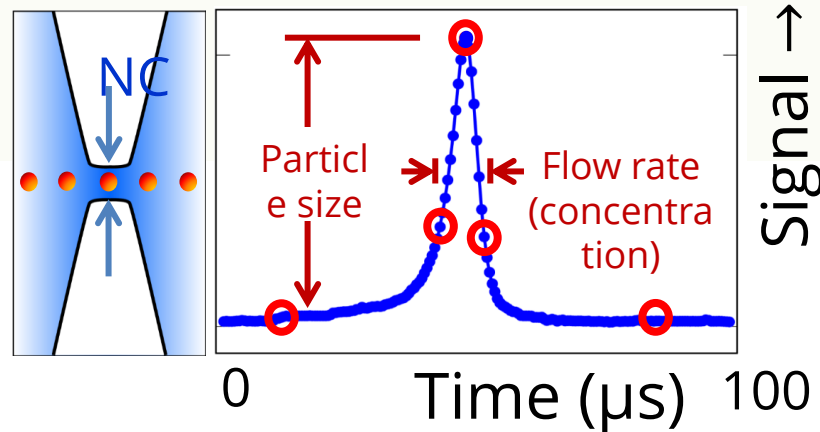
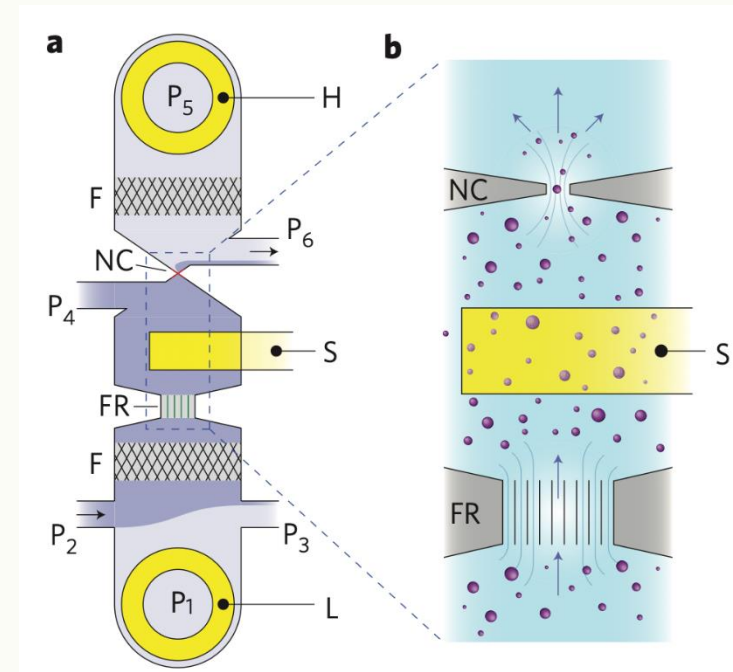
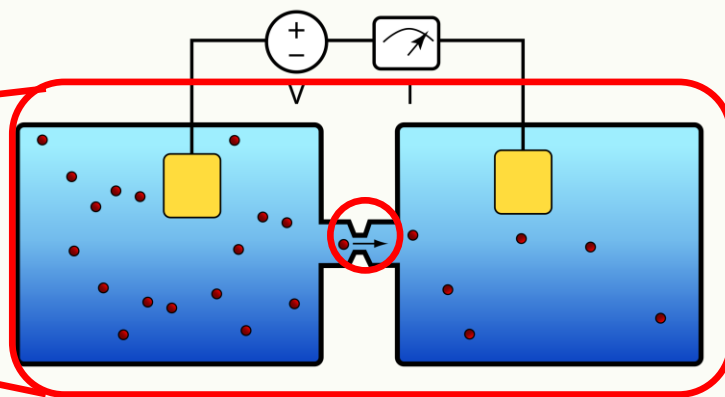
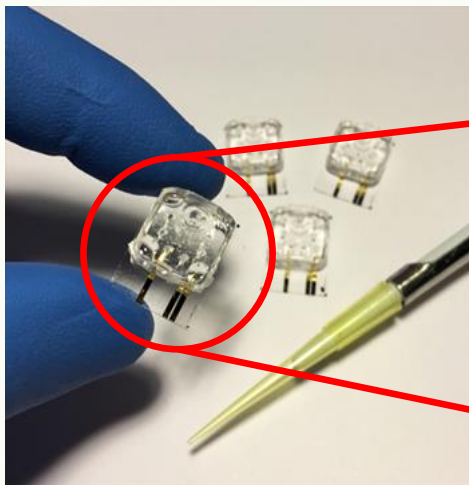


NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT

2. Liposzómás formuláció jellemzése - méreteloszlás

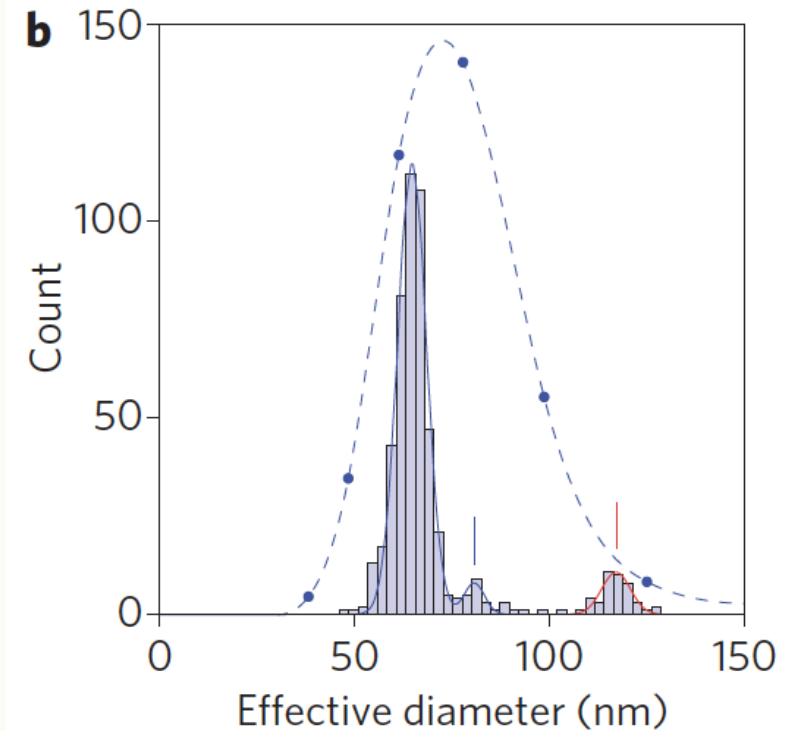
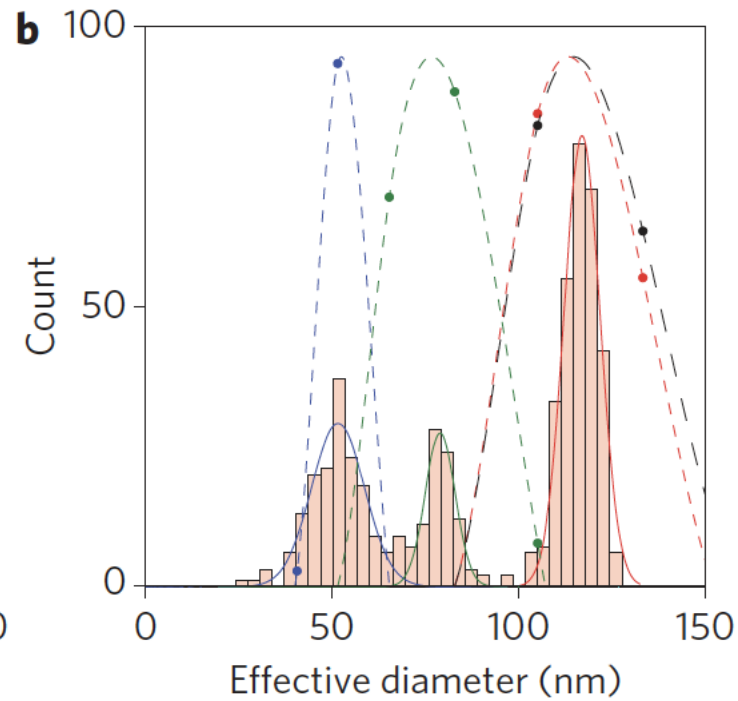
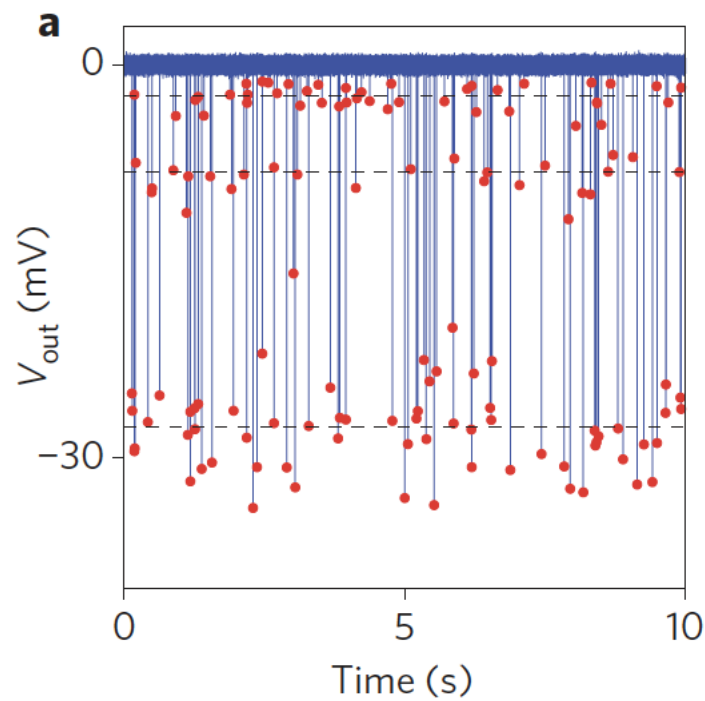
Mikrofluidikus ellenállás-impulzus mérés (MRPS, Microfluidic Resistive Pulse Sensing)



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT

2. Nanorészecske méreteloszlás meghatározás - MRPS



példa: T7 bakteriofág

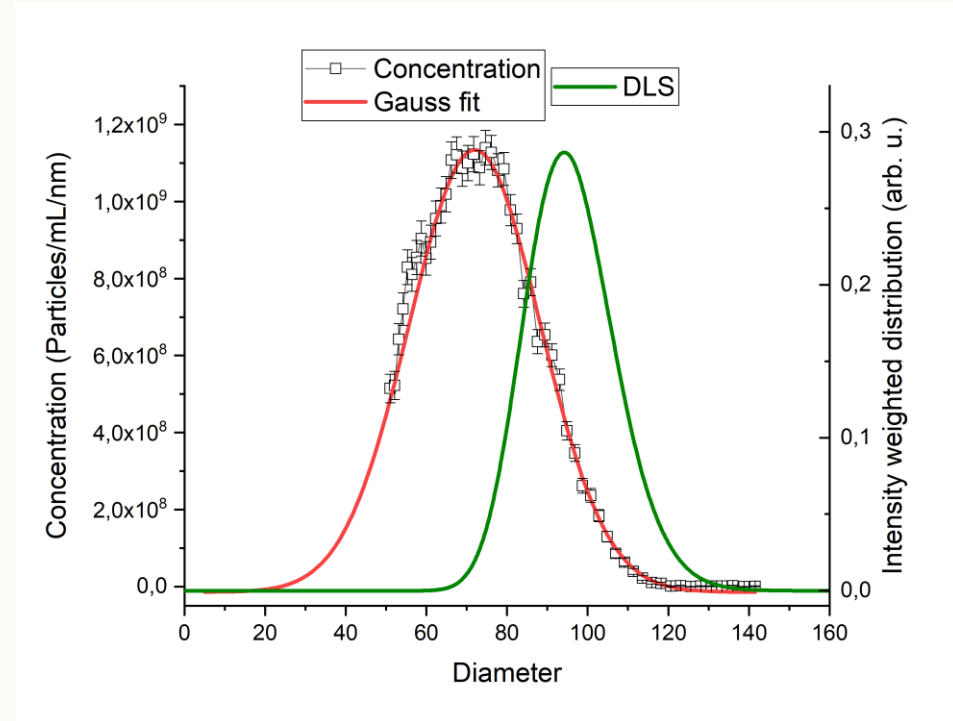
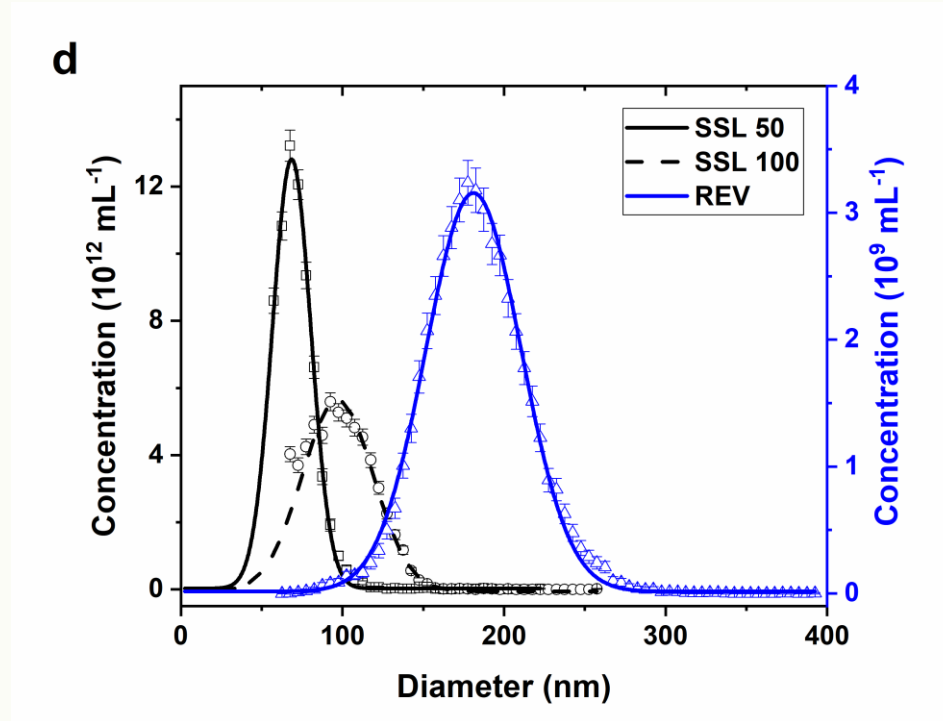


NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT

2. Nanorészecske méreteloszlás meghatározás - MRPS

Liposzómák és vörösvértest eredetű extracelluláris vezikulák méreteloszlása MRPS-el:



Varga et al. Coll. Surf. B: Biointerfaces, 2020, 192, 111053

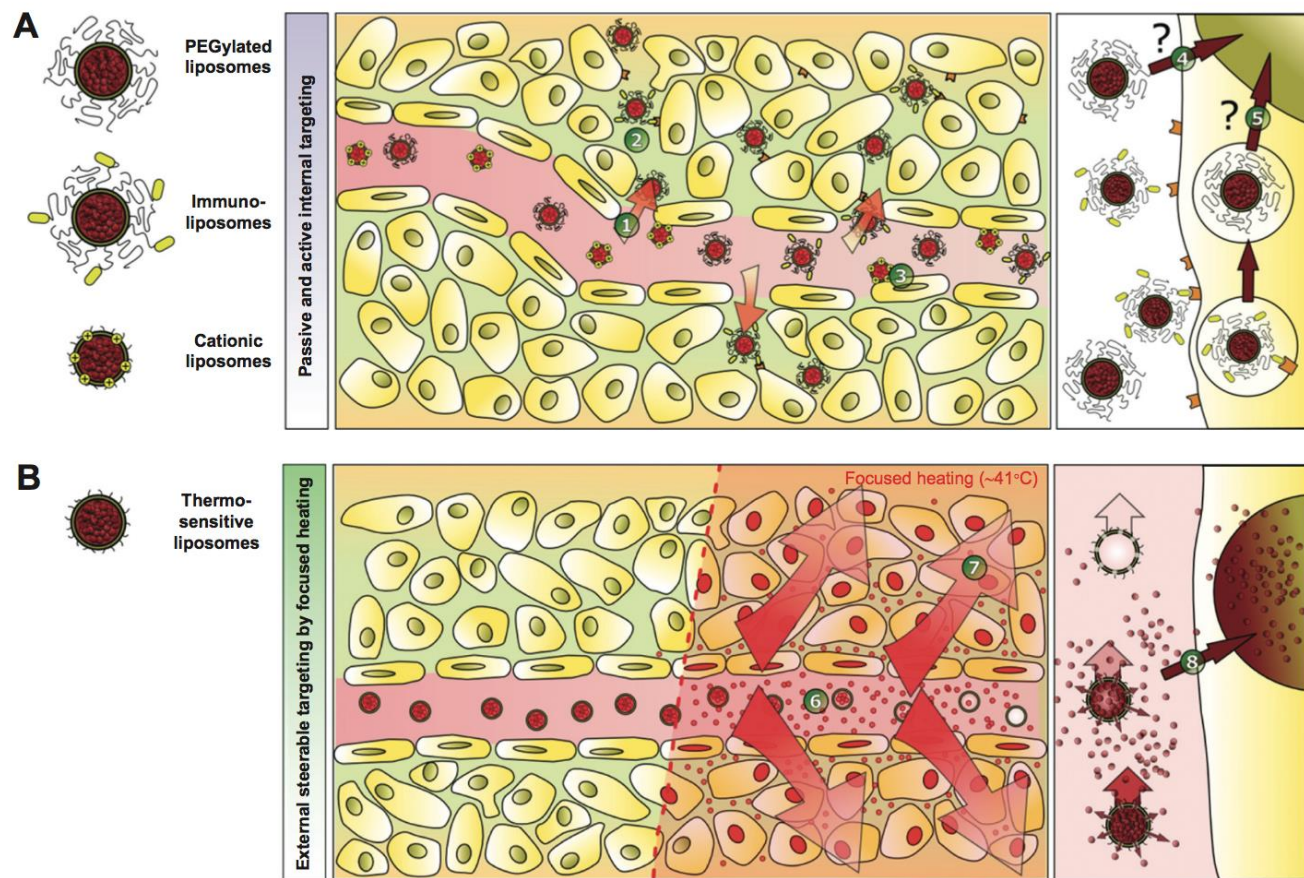
Gaál et al. Pharmaceutics, 2020, 12(5), 466



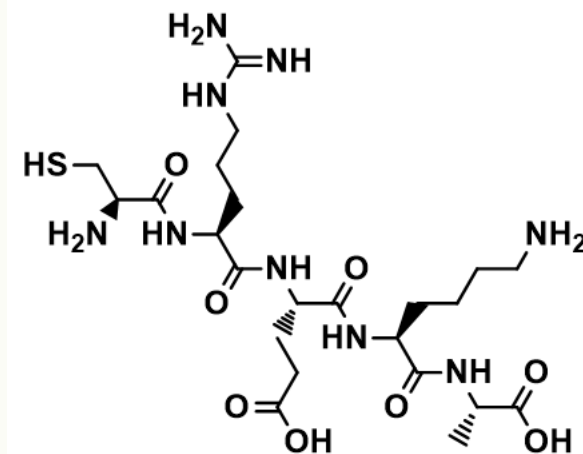
NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT

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



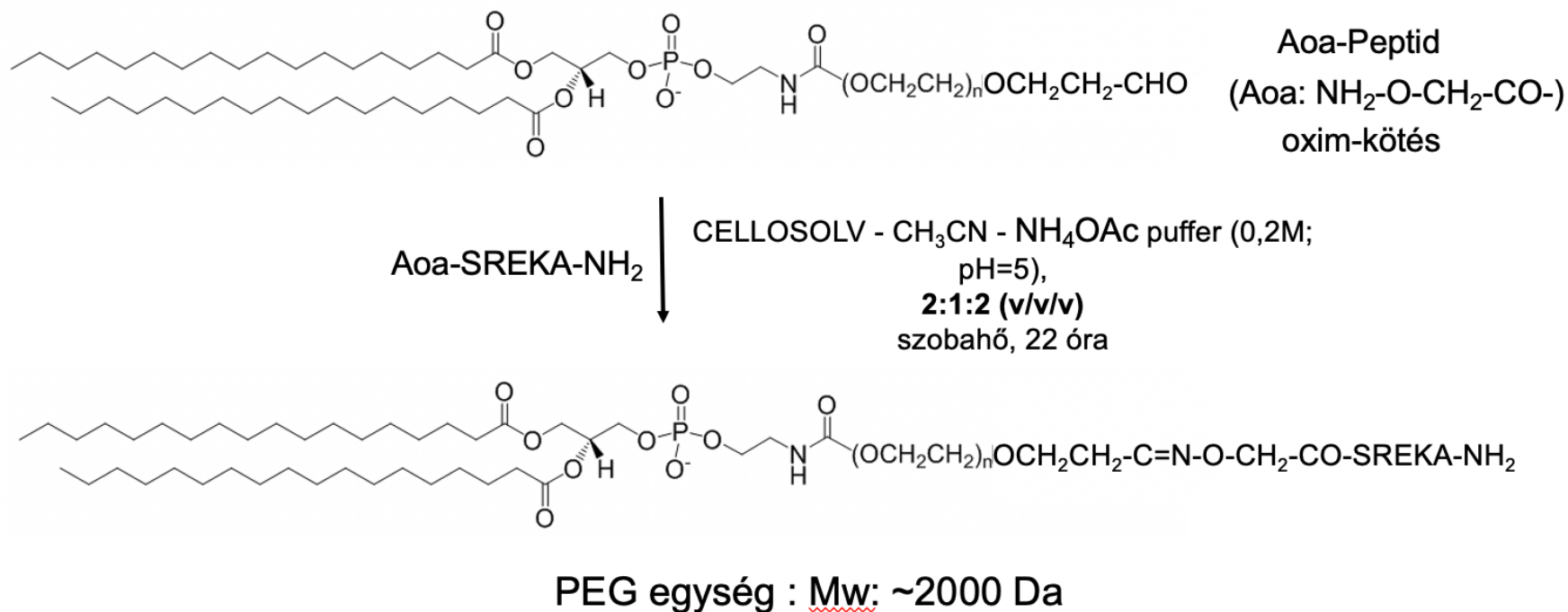
CREKA (Cys-Arg-Glu-Lys-Ala):
tumor targetálás specifikus fibrin
kötődésen keresztül



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT

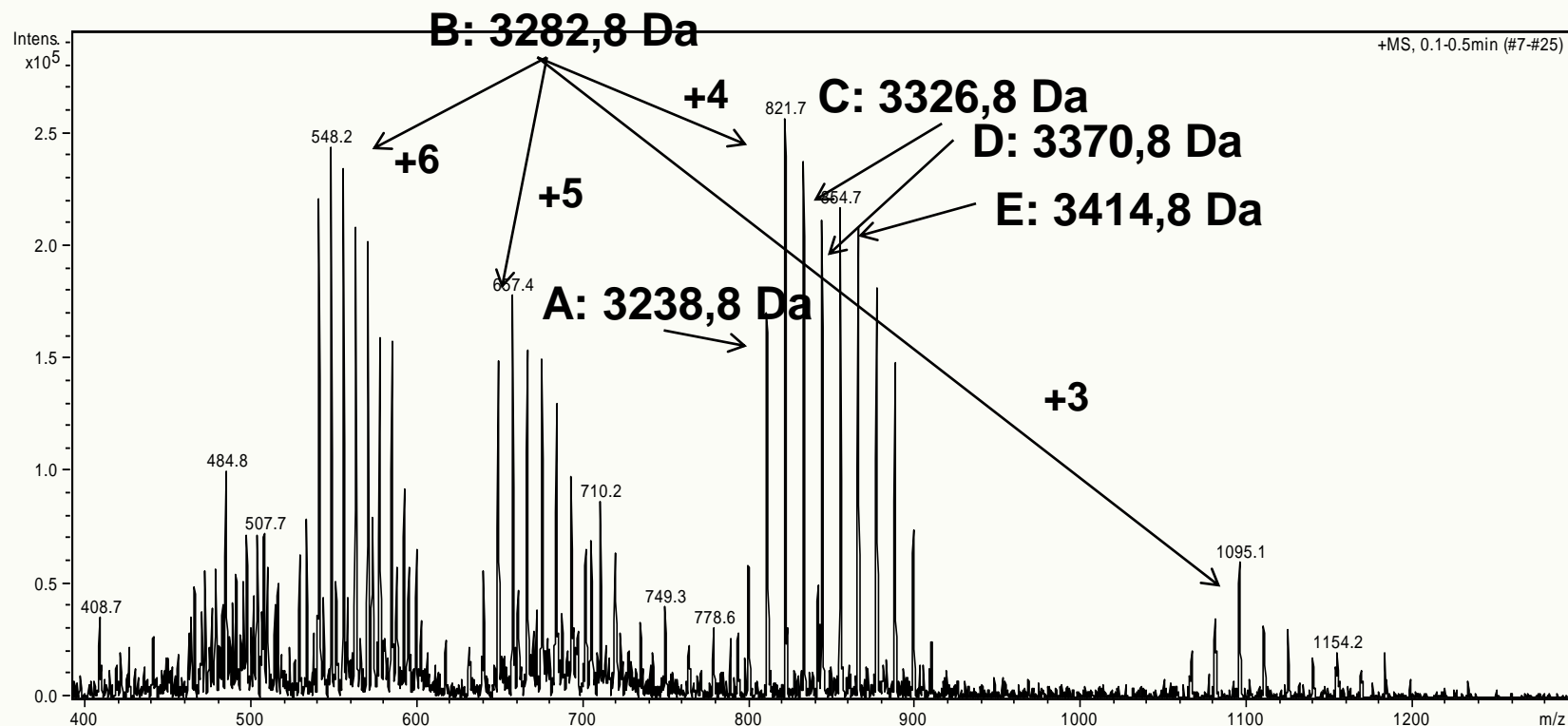
3. MDR-szelektív hatóanyag liposzómás formulációjának célzott bejuttatását biztosító peptid szintézise



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT

3. Lipid-PEG-SREKA konjugátum analitikai jellemzése



A; B; C; D; E esetén a tömegkülönbség rendre 44 ami egy $-\text{[CH}_2\text{-CH}_2\text{-O]-}$ egység.



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT

Összefoglalás és további tervek

- MDR-szelektív hatóanyagok liposzómás formulációjának optimalizálása
- Fluoreszcensen jelölt, célzó peptiddel ellátott liposzómák fibrin kötődésének *in vitro* vizsgálata
- *in vitro* és *in vivo* hatásvizsgálatok



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT