

JELTOVÁBBÍTÁSI TERÁPIA ÉS
RACIONÁLIS
HATÓANYAGTERVEZÉS

TÉMÁK

- *Mi a jelátviteli terápia?*
- *Sejt szintű kommunikáció - sejtársadalom*
- *Rendszer- biológia (Systems biology)*
- *A sejtkommunikáció holografikus elmélete*
- *Sejt-kommunikáció és programozott sejthalál*
- *Bináris kód és fehérje konformációváltozás*
- *Racionális gyógyszertervezés*
- *Jelátviteli hálózatok és szelektivitás*
- *Molekuláris diagnosztika, személyre szabott terápia*
- *Molekuláris pathomechanizmusok a jelátviteli terápiahoz*

Fogalmak

- Jeltovábbítás – a kommunikáció eszköze
- Kommunare = közössé tenni
- Kommunikáció az élet alapja – kölcsönhatásokban létezünk
- Intra és intercelluláris, intra és interperszonális kommunikáció

Jeltovábbítási terápia- Kommunikációs rendszer biológia

- *Sejt szintű kommunikáció - sejtársadalom*
- *Rendszer- biológia (Systems biology)*
- *Sejt-kommunikáció és programozott sejthalál*
- *A sejtkommunikáció holografikus elmélete*
- *Bináris kód és fehérje konformációváltozás*

Jeltovábbítási terápia

Molekuláris Pathomechanismusok > 80 % kommunikációs rendellenesség

- Intracellularáris, intercelluláris, Intra/Inter personális ?
- Rendszer szemlélet, holografikus elv

Daganat - fals proliferációs jelek

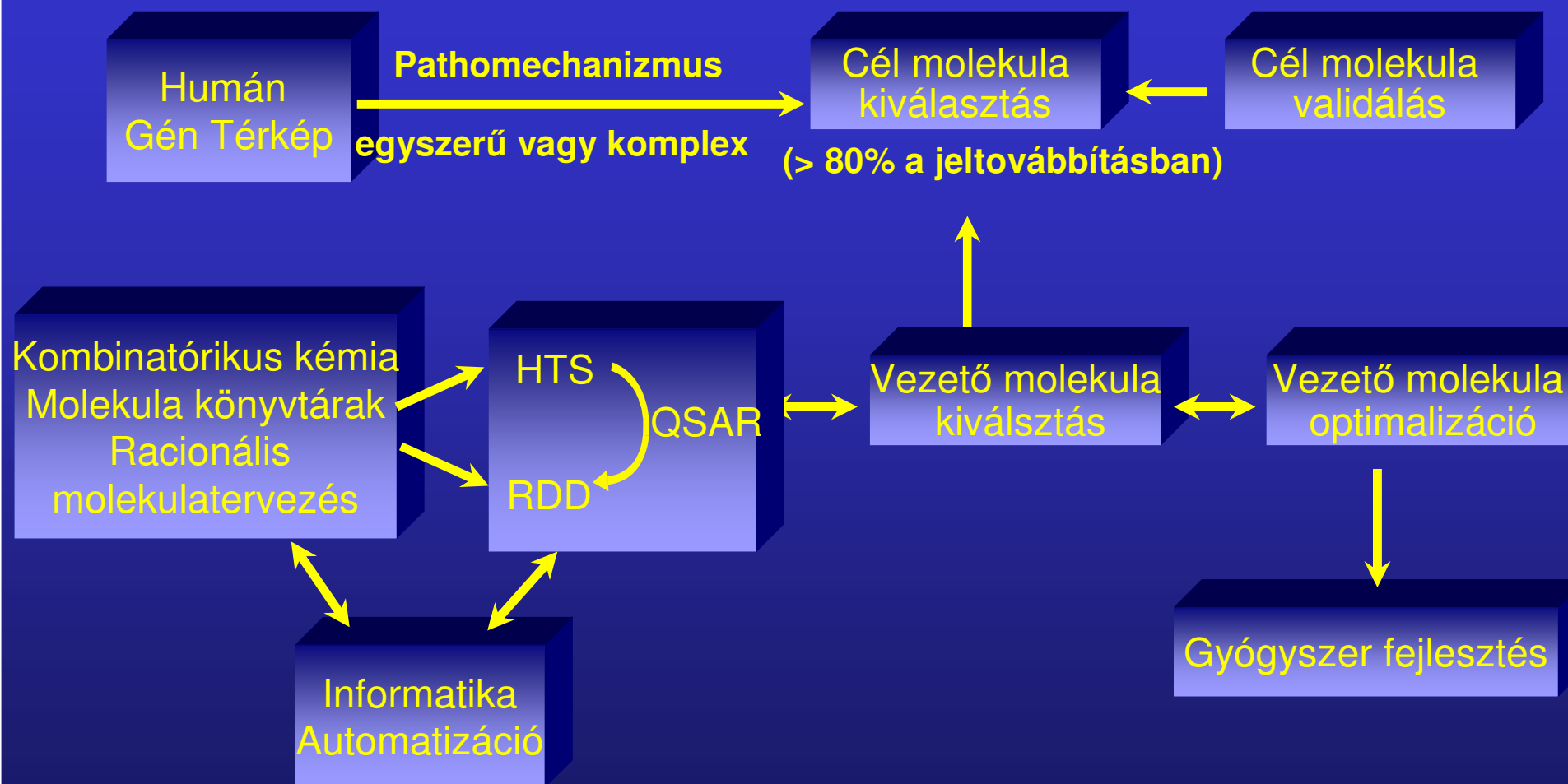
Fertőző betegségek – megszált jeltovábbítási csatornák

Atherosclerosis - sérülés, gyulladás, fals proliferatio

Arthritis - autoimmune, overreaction, inflammation

Neurodegenerative betegségek - sérülés, gyulladás

Racionális Gyógyszertervezés és a jeltovábbítási terápia



Áttörés a gyógyszerkutatásban – Jeltovábbítási terápia

Funkcionális Genomika, Proteomika,
Pathomechanizmus alapú
Célmolekula kiválasztás és Validálás

HUGO és a Genomic era

- HUGO Human Genome Organization project – a human genome szekvenálása
- Genomics: „platform technológiák” milyen információk a genomikus szekvenciákbans
- 3.2 Gbase bp 1.1-1.4% kodol proteint (exons) >97% nincs ismert funkciója;
- ~35000 genes (18,000 in the worm)
- Átlag méret: 1 gene = 3000 bp = 1000 aa
- 99% azonosság a chimpanzal
- 45% parasite elemek a repeating sequenciákbank
- 1278 protein family – kb 94 specifikus a gerincesekre
- Funkcionális genomika

A biotechnológia évszázada – a Proteomika évszázada?

Proteomics

- Functional information about all proteins (biochemical and physiological role)
- about 35000 genes and about 2-300000 proteins?
- Top 10 drugs (market-wise) act by binding cellular proteins, (about 90% of all drugs act on proteins?)
- Various phases and strategies of Proteomics:
 - Target discovery proteomics
 - Chemical proteomics: Screens for activity and binding
 - Structural proteomics: Target validation and development
 - Interaction proteomics: Target validation

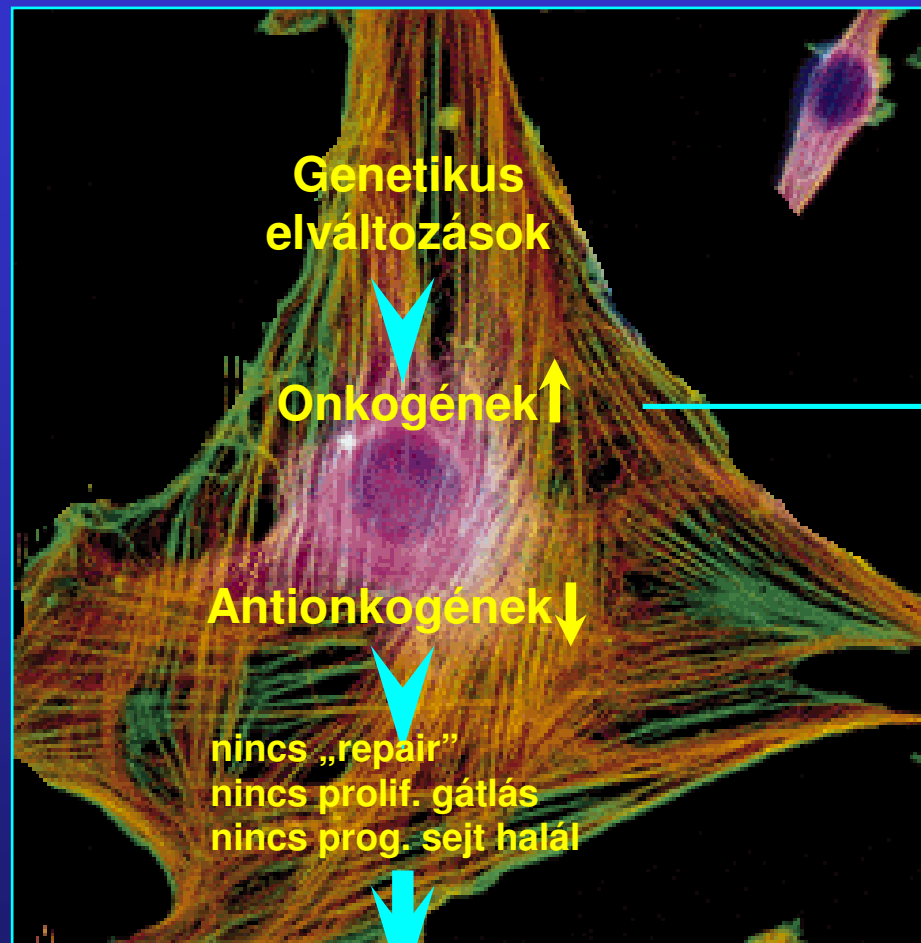
Structural proteomics

- Structural (and functional) homology without sequence homology
- Structural information provide functional clues – structure essential for function
- Structural genomics and proteomics -> 3D informations for all proteins
- Rontgen crystallography and NMR
- New Biotech industry (Billion \$ Structure)
 - SBI, Plexxikon, Proterics, Novaspin, GeneProt
- 3D structure prediction – Docking, homolog modelling (Tripos, Pharmacopia, 4SC, SBI)

Jeltovébbítási terápia a tumorterápiében

- Gleevec
- Iressa
- Herceptin
- >200 anyag klinikai fázisban
- SU101, SU668
- TT232

Tumoros transzformáció



Permanens proliferációs
jel (túlélési jel)

Kontrolálatlan proliferáció

Mutációk növekvő valószínűsége (8-10 esemény)

Halhatatlansághoz vezető negatív evolúció: A halálprogram elvesztése!

Molecular Pathomechanism Based Drug Research

simple pathomech.

complex pathomech.

rate limiting or
complex therapy

Genes, Enzymes
or Receptors Inhibition

Validated Pathomech.

> 80% signalling

Drug

Gene, Enzyme
or Receptor Inhibition

Patho 1

Patho 2

Patho 3

Valid.
Mech.

Selectivity

Selective or Combined
Drug Therapy

Pathomechanism

Complex Intercellular Communication

Pathological State

Complex Systemic Response to Cell Injury

Intercellular Communication

endocrine
paracrine
contact/complement
clotting
fibrinolysis/inflammation

Metabolic Changes

Network Signalling

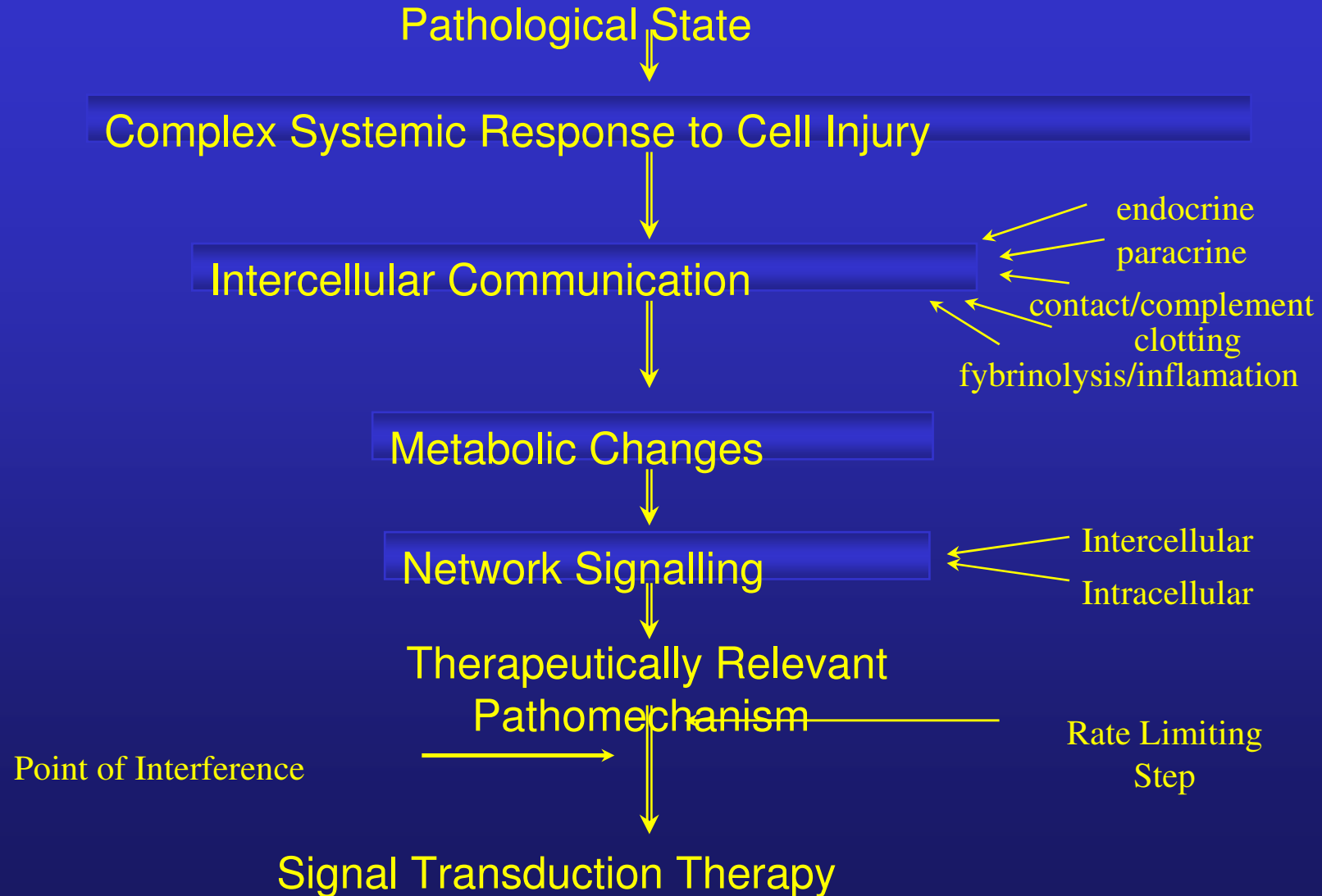
Intercellular
Intracellular

Therapeutically Relevant
Pathomechanism

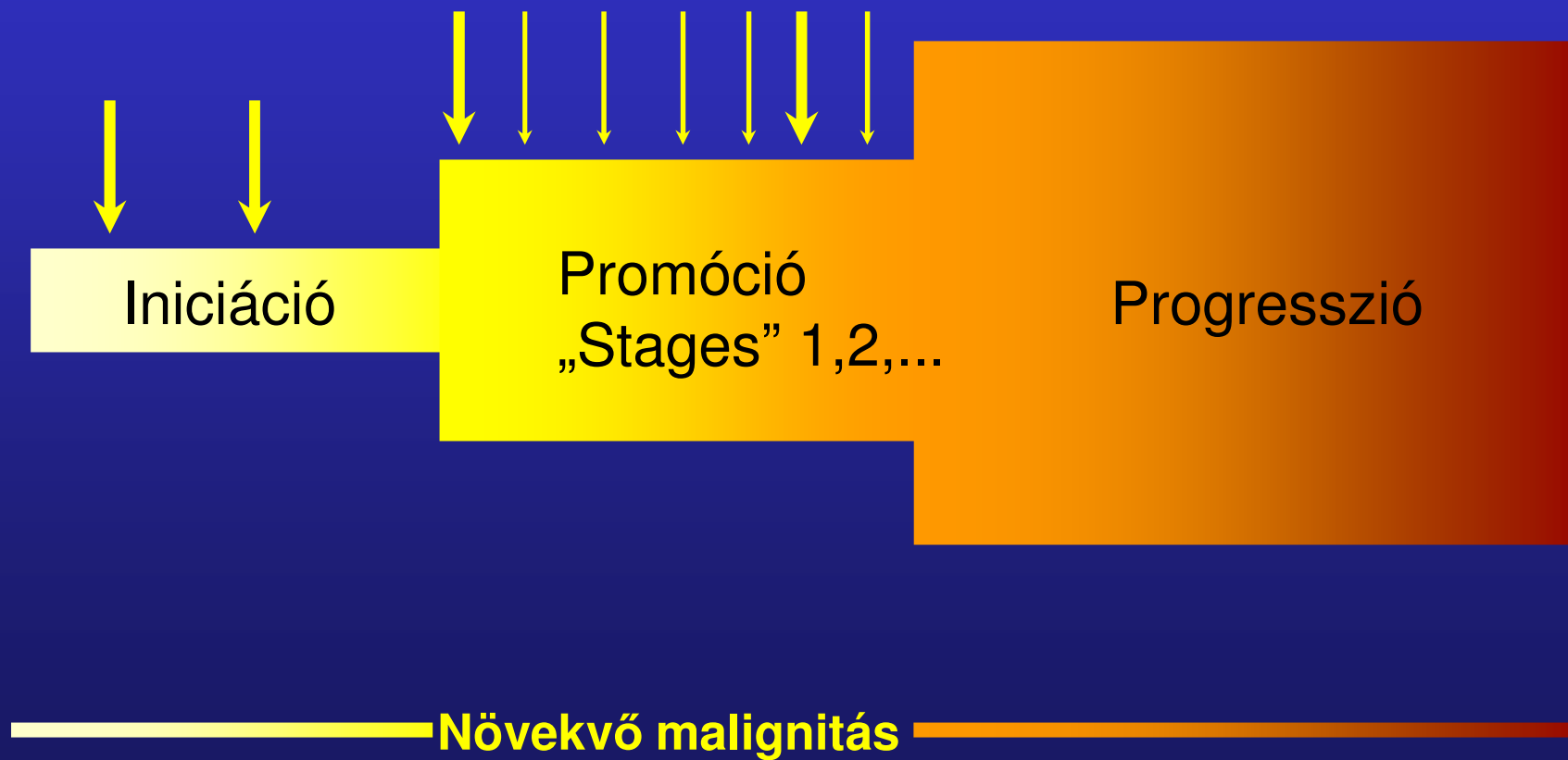
Point of Interference

Rate Limiting
Step

Signal Transduction Therapy



Tumoros transzformáció



Tumorterápia - jeltovábbítási terápia

Komplex terápiás megközelítés

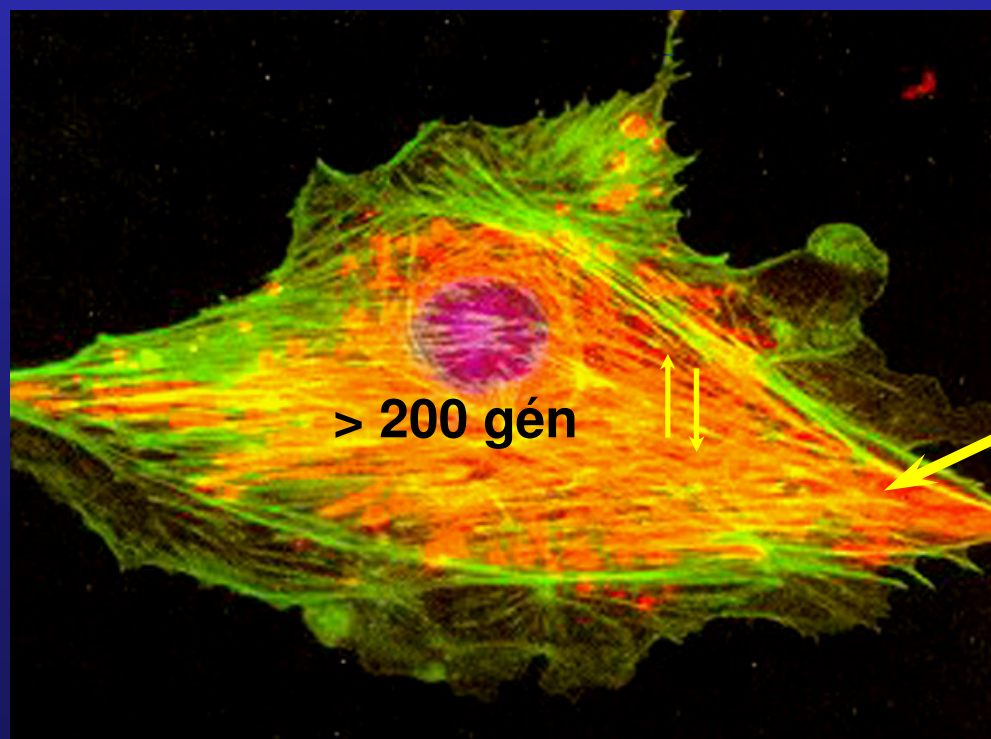
Sejtek közötti kommunikáció

Immunterápia

Sejten belüli kommunikáció



Differenciáció illetve programozott sejthalál indukálása



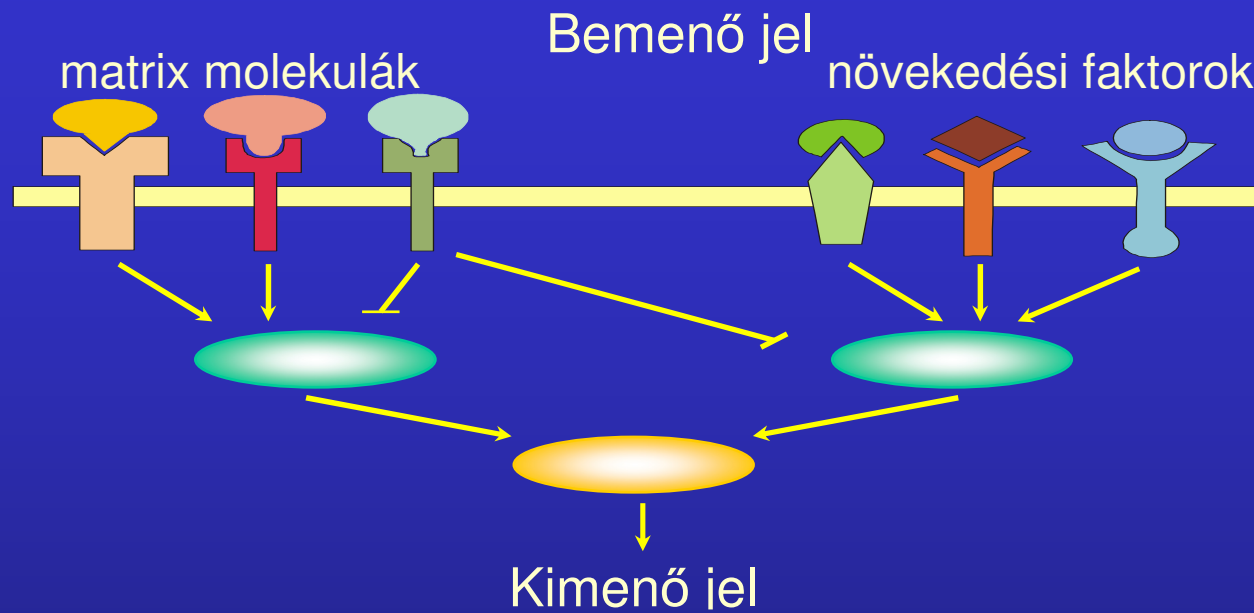
> 200 gén



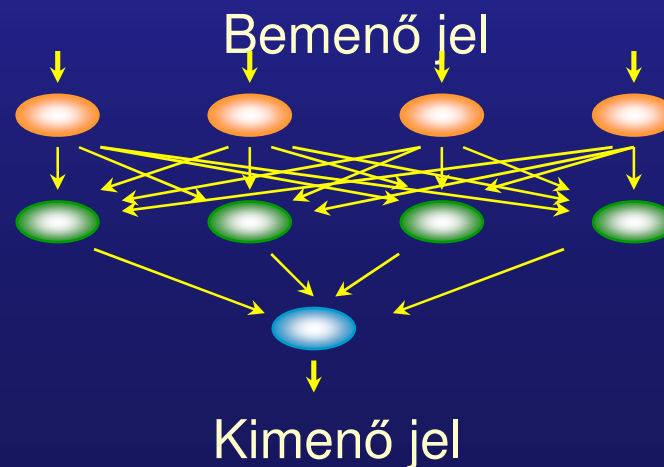
Túlélési jelek*
(alap növekedési
faktor jelek)

*Sebesség meghatározó
folyamatok

Jeltovábbítási Network



Neurális Network

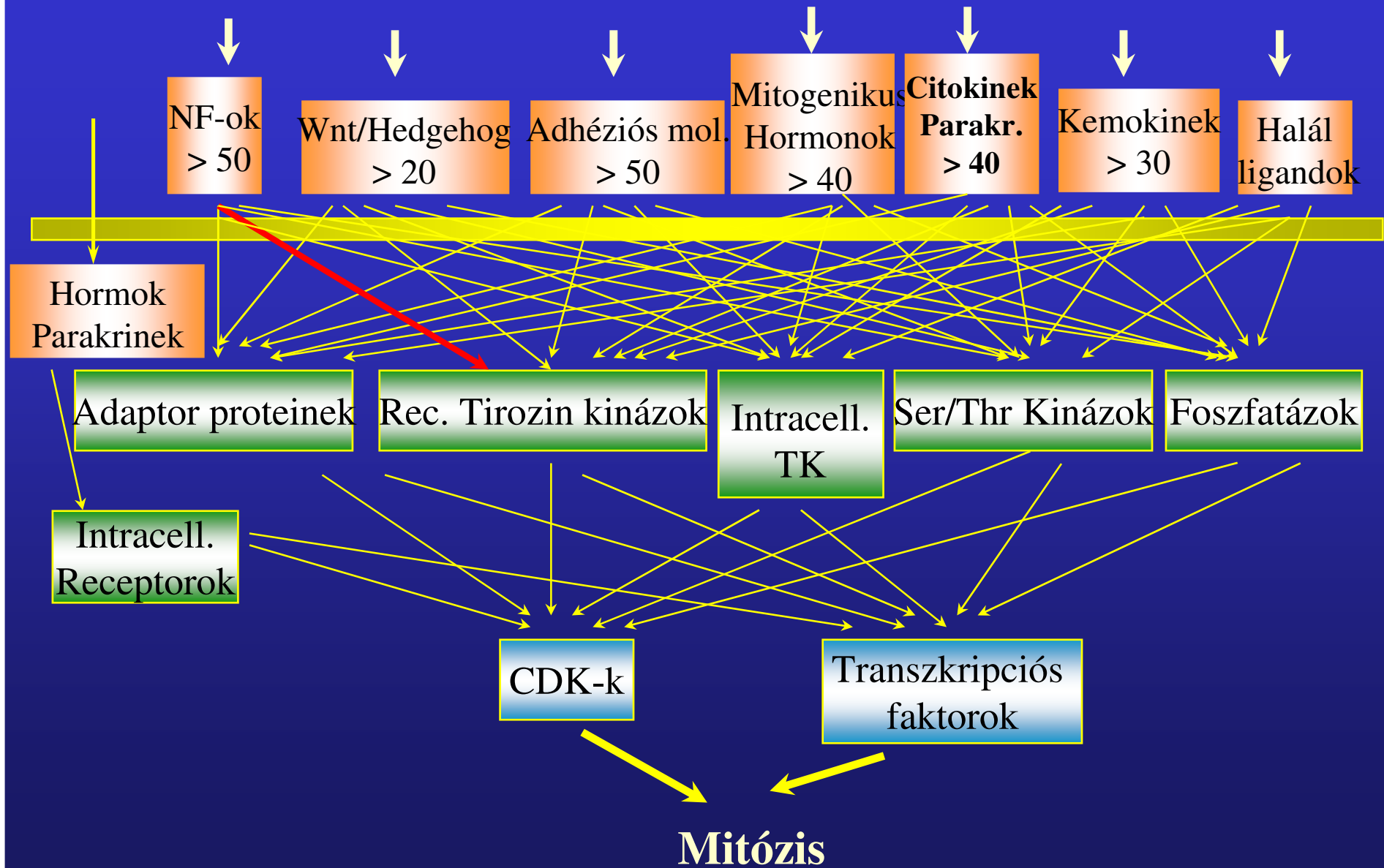


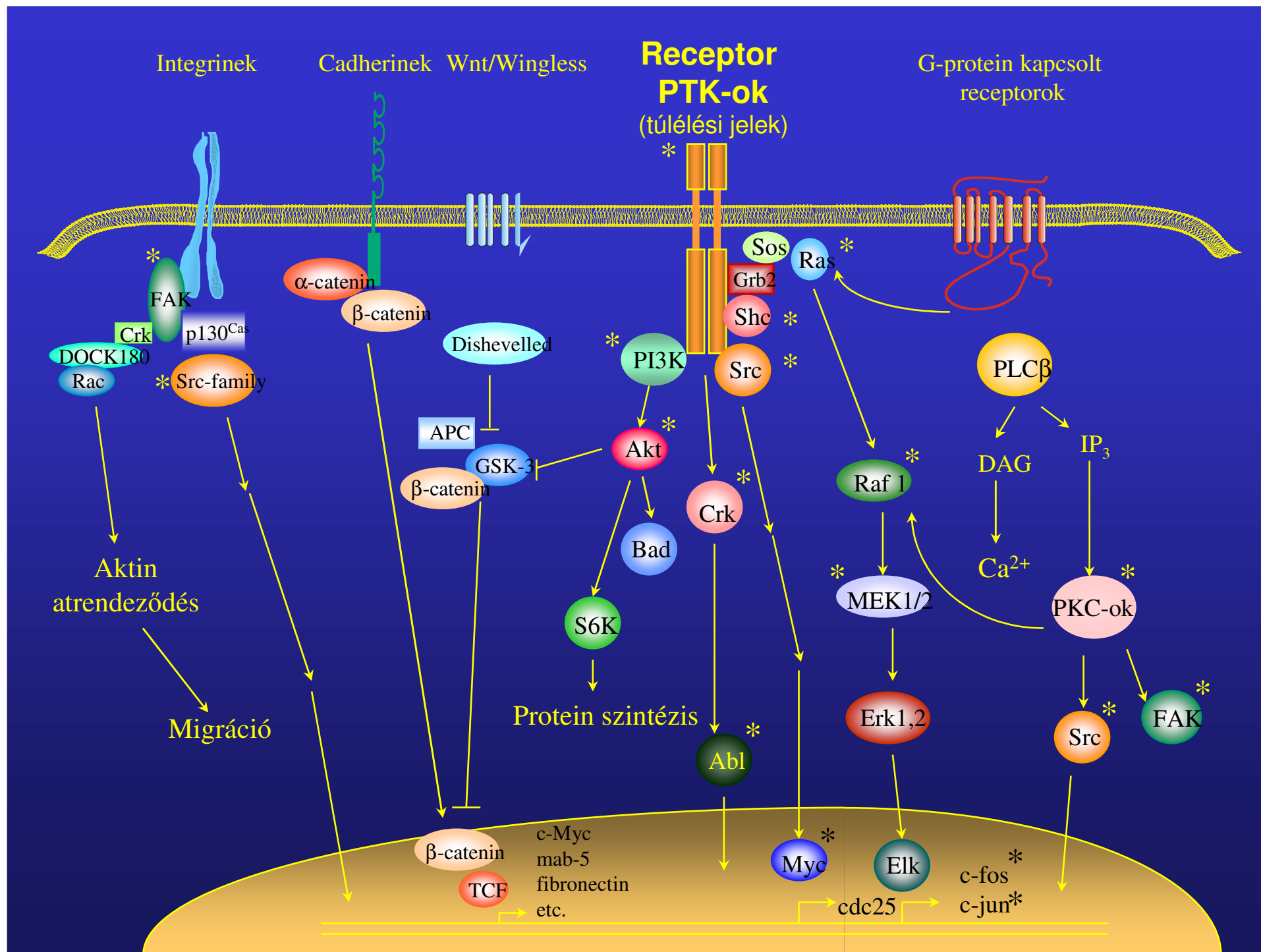
Input réteg

Rejtett réteg

Output réteg

Jeltovábbítási network

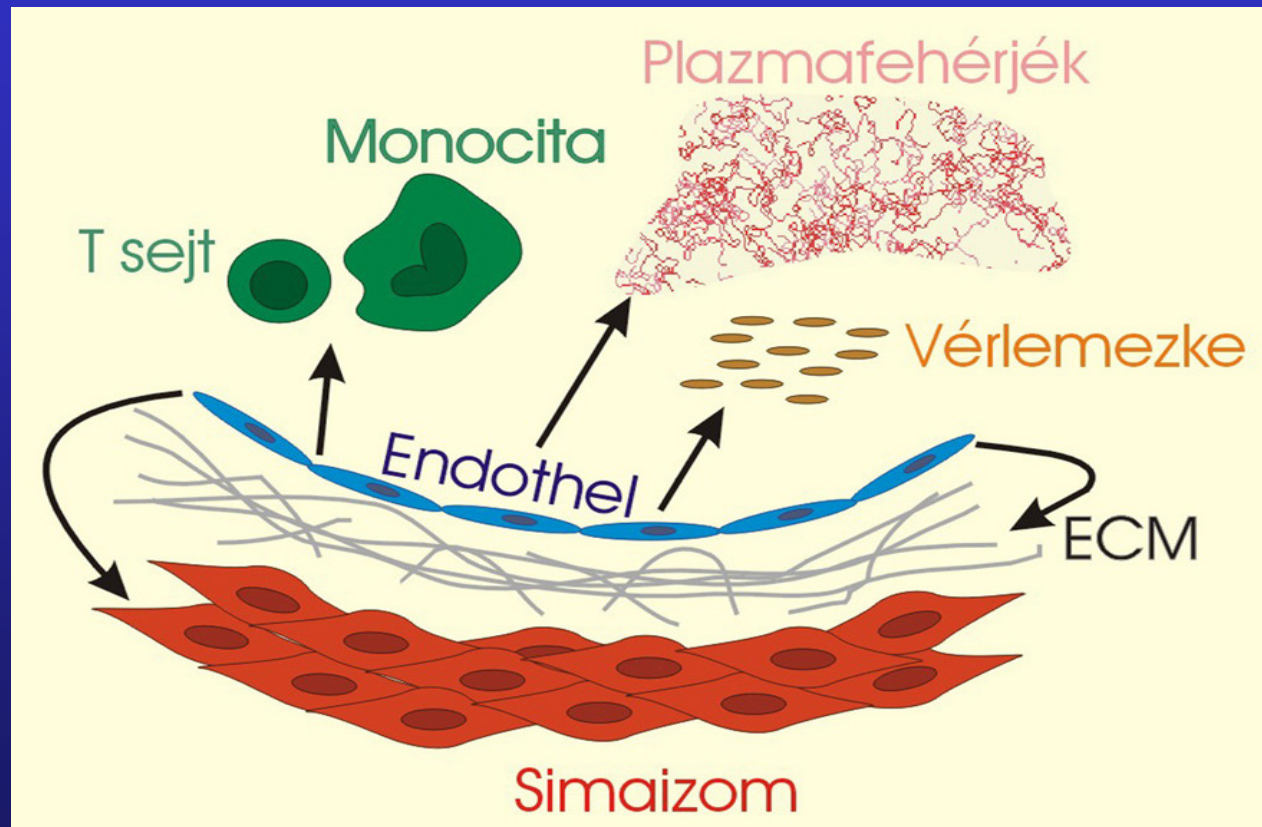




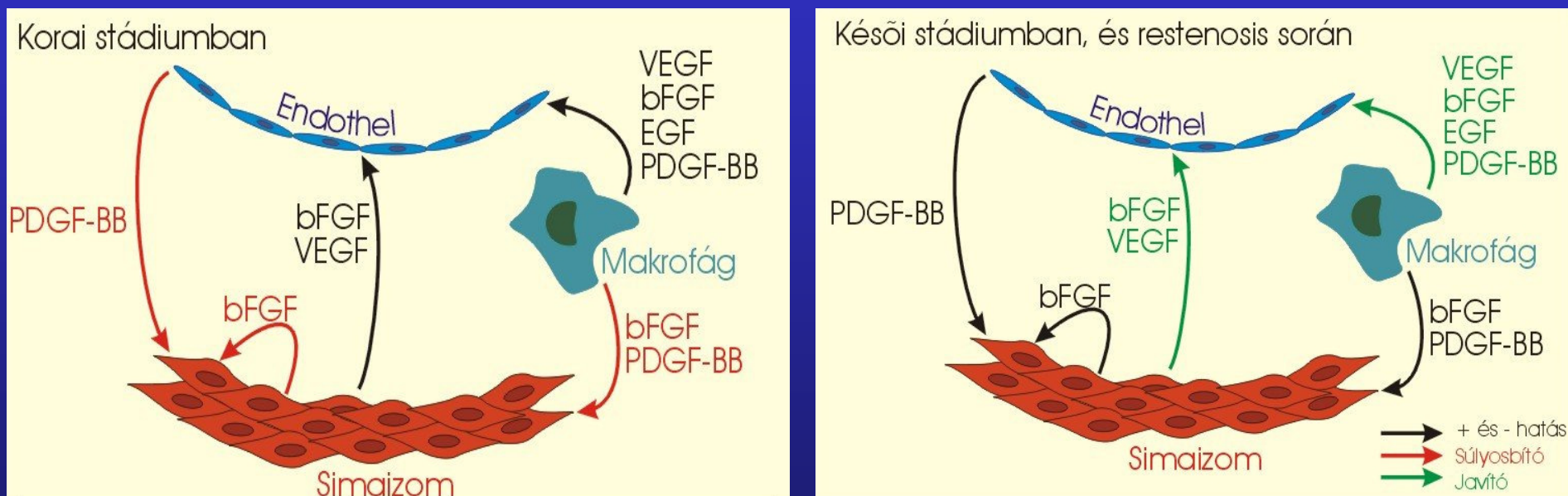
Jeltovábbítás gátlásra kiválasztott célmolekulák

- EGF-RTK
- PDGF-RTK
- VEGF-RTK
- IGF-RTK
- SHP2- PTP
- MDR Proteinek
- Matrix Metallo Proteinázok

Jeltovábbítási terápia Érelmszesedésben



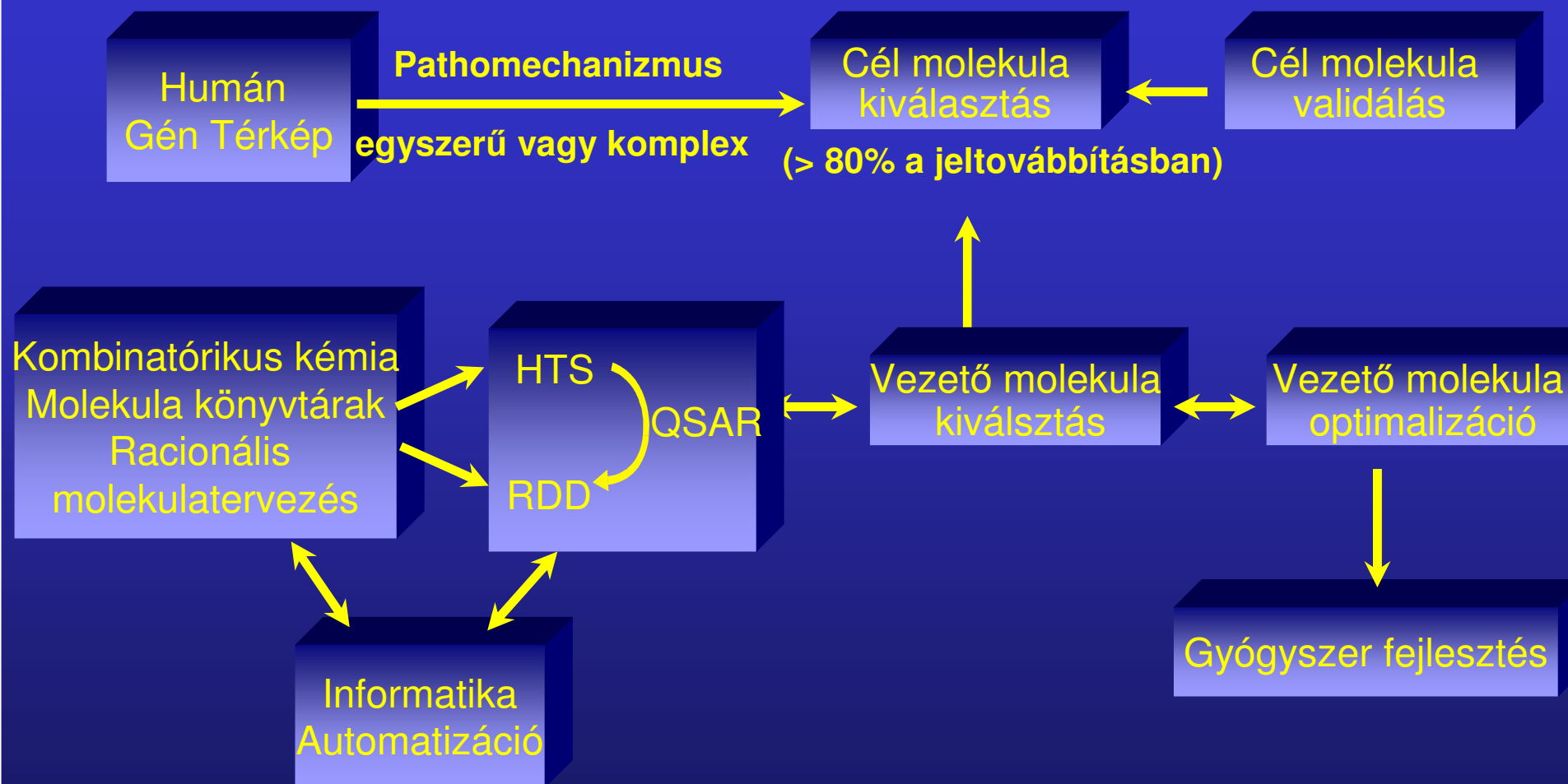
RTK-n ható növekedési faktorok szerepe az atherogenezisben



Áttörés a gyógyszerkutatásban - Vezető molekula kiválasztás és optimalizáció

- Kombinatorikus kémia
- Molekula könyvtárak (Peptidkönyvtárak)
- Racionális Hatóanyagtervezés

Racionális Gyógyszertervezés és a jeltovábbítási terápia



Gyógyszerkutatási paradigma



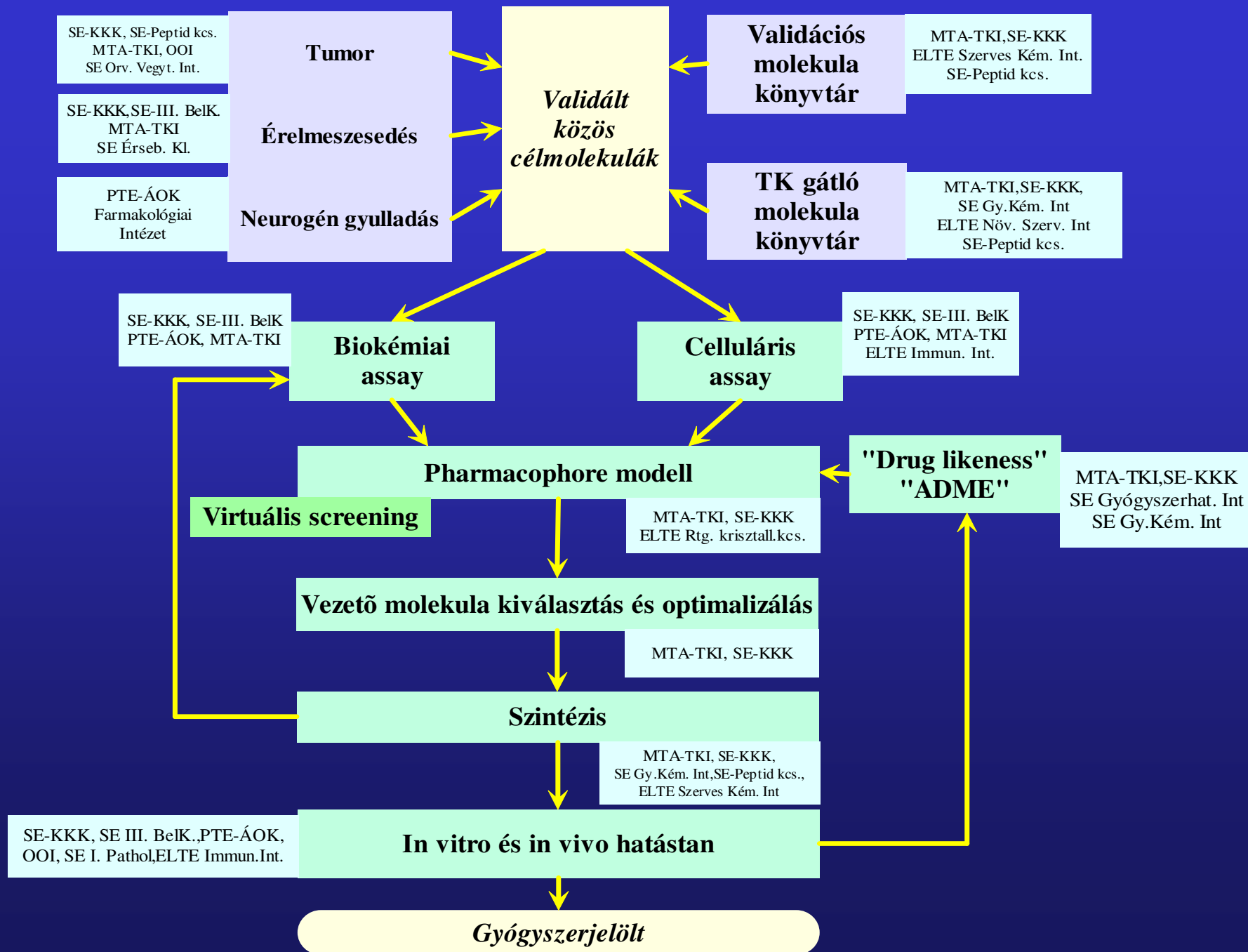
Racionális Hatóanyagtervezés 3D szerkezet ill Pharmacophore és QSAR alapján

- 3D szerkezet meghatározás Röntgen-krisztallográfiával -> Prof Náray ea-a
- Protein 3D szerkezet meghatározás és aktiv hely feltérképezés NMR-rel (Novaspin technologia)
- HTS és QSAR – (Superimpozicio, LNR, Comfa – Biofocus Pharmacopia technologia)
- Pharmacophore model és QSAR (Vichem technologia)
- 3D Predikció és modellezés (4SC, Proteomics technologia)

SE-KKK Racionális Hatóanyagtervezési Stratégia



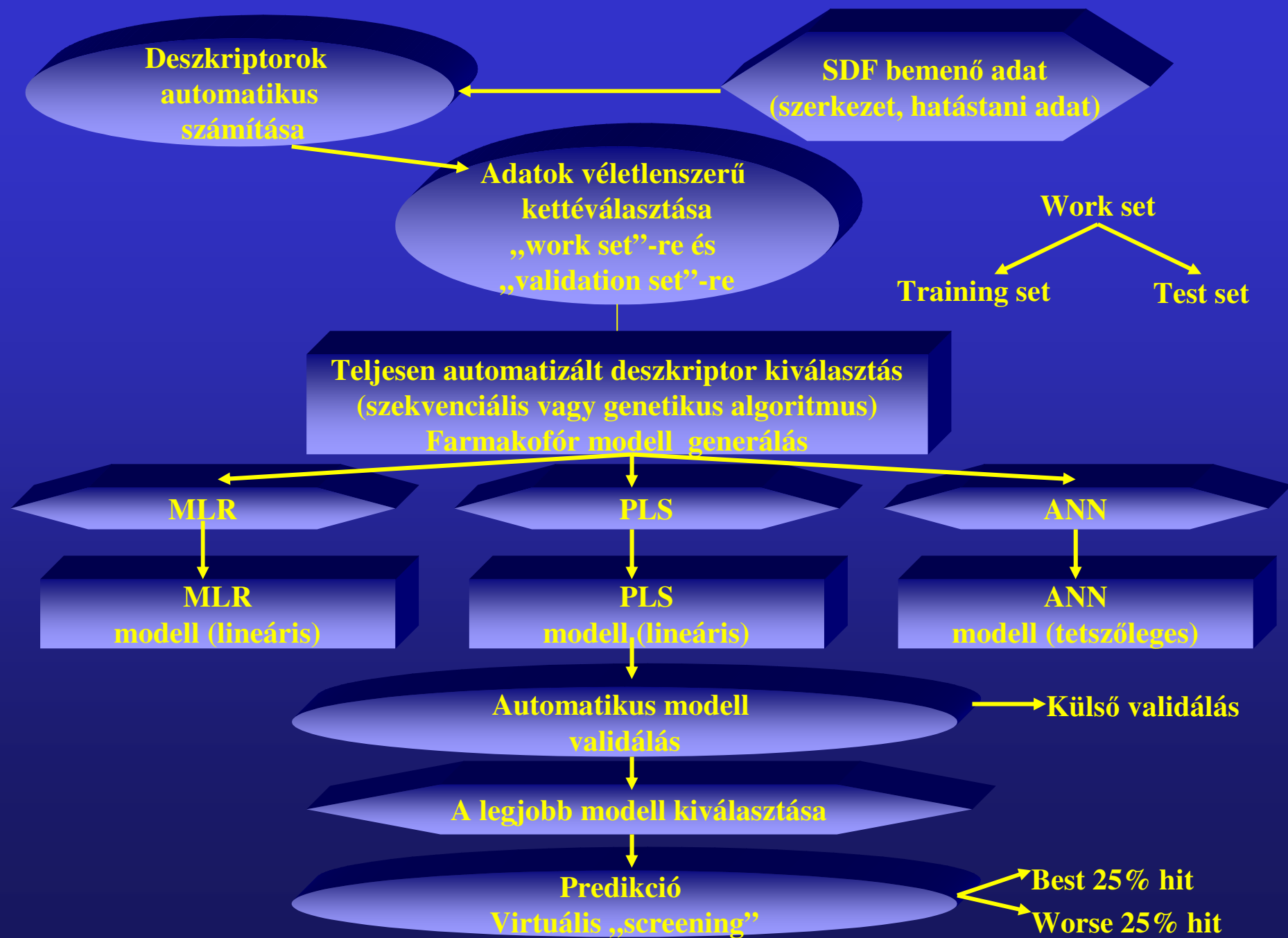
KKK struktúra



Diverz Vezető Molekula Optimalizáció

- Farmakofór modell alapú virtuális „screening”
 - Szoftveres bioizosztér generálás
 - Ismert gyógyszerek (~10.000 molekula)
 - Kereskedelmi forgalomban kapható anyagok (kereskedelmi AB-ok)
 - Szintetizálható anyagok (Beilstein Handbuch)
 - Alkalmazott szűrők
 - » Újszerűség (szabadalom kutatás)
 - » Fiziko-kémiai tulajdonságok (becslés)
 - » Toxicitás
 - » Gyógyszerszerűség (Lipinsky szabályok, stb.)
 - » Bioelérhetőség
 - „in-silico” tesztelés
- Szintézis (szilárdfázis, folyadékfázis)
- Szerkezet validálás
- Biológiai tesztelés – visszacsatolás a farmakofór modellbe
- Optimalizált vezető molekulák a gyógyszertervezéshez
IC₅₀<1μM, terápiás index

Automatikus farmakofór generálás és predikció



Számítógépes tesztelés

- Saját aktivitás adatbázis
- Virtuális „screening” lehetőségek
 - AUTOQSAR (automatikus farmakofór modell generálás és predikció)
 - Dokkolás AUTODOCK-al vagy FLEXX-sel (molekulák automatikus dokkolása ismert kötőhely- vagy CoMFA modellekbe)
 - Feltételek a dokkoláshoz
 - A célmolekula 3D szerkezetének ismerete (Brookhaven Databank)
 - A célmolekula szekvenciájának ismerete alapján homológia modellezés (kísérleti adatok, Brookhaven Databank, Tripos Software)
- Az eredmények alkalmazása
 - A mindkét módszer által kiválasztott találatoknak van a legnagyobb esélye hogy új vezetőmolekulákká váljanak

Szignáltranszdukciós diagnosztika és terápia daganatokban és érrendszeri betegségekben

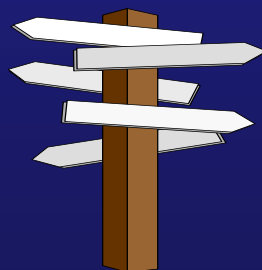


Konzorcium vezető: **Kéri György**
MTA-SE-KKK

Nemzetközi trendek



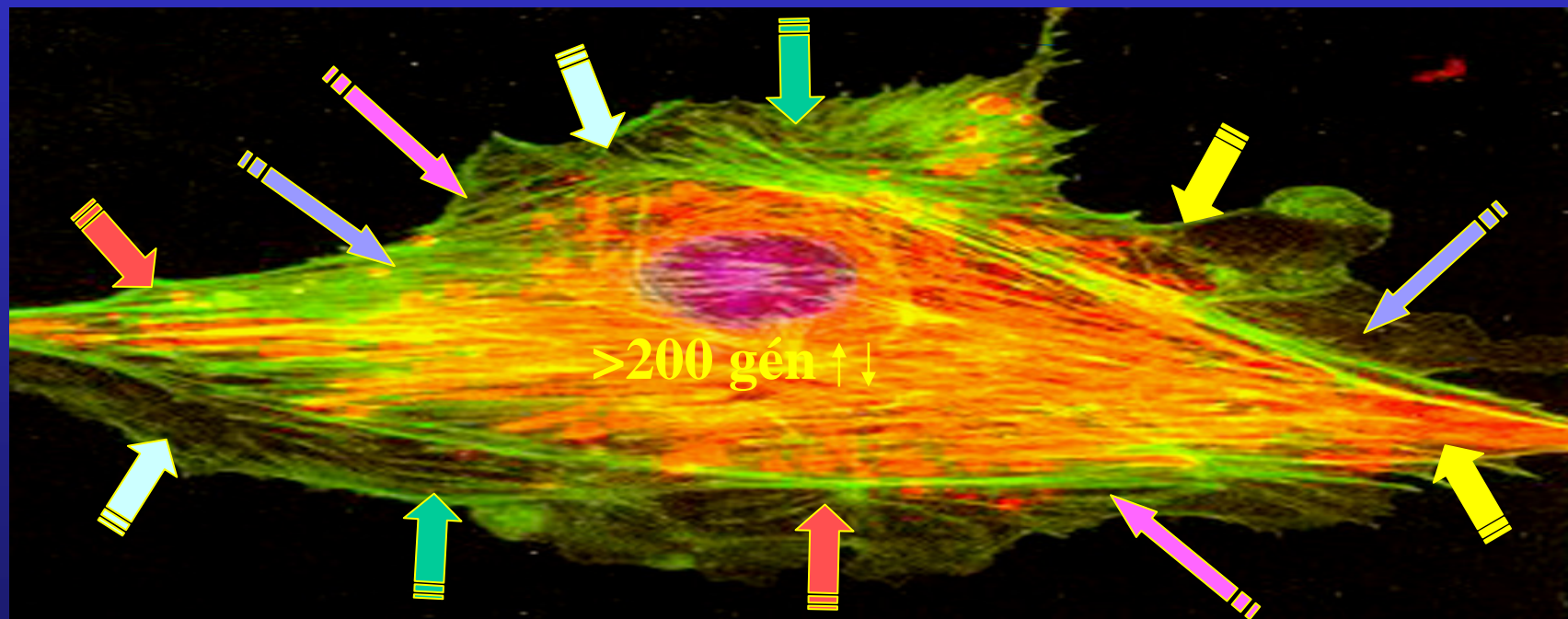
- Jeltovábbítási terápia a modern gyógyszerkutatás élvonalában.
- Kb. 32-35000 humán gén és kb. 200 000 fehérje
→ transzkripció- és transzlációs szabályozás eredménye.
- A molekuláris pathomechanizmusok validált célmolekuláinak >80%-a szerepel a jeltovábbításban.
- Jelenleg több, mint 200 jeltovábbítást gátló hatóanyag áll preklinikai ill. klinikai fejlesztés alatt.



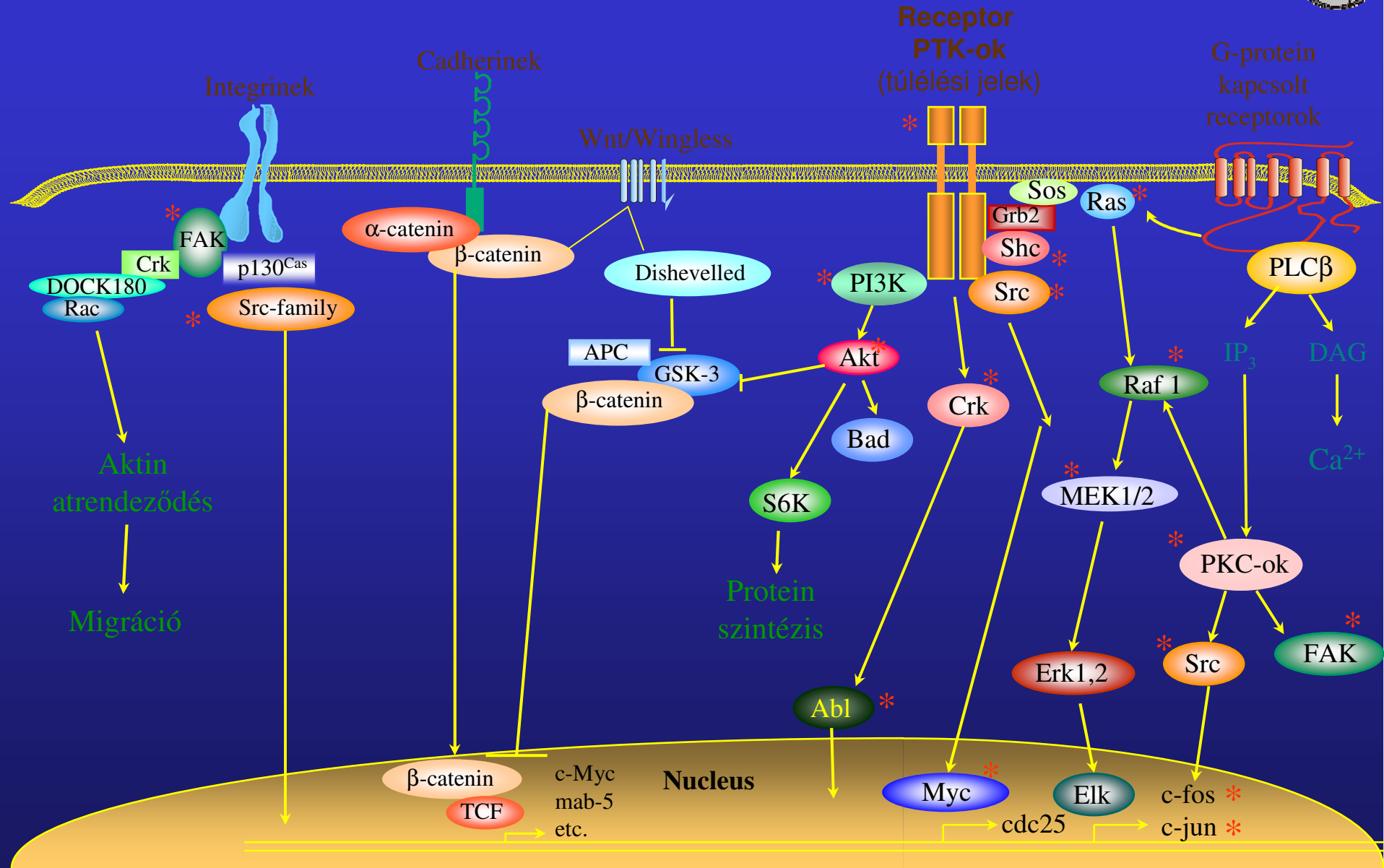
Szignál transzdukciós terápia a daganatok kezelésére



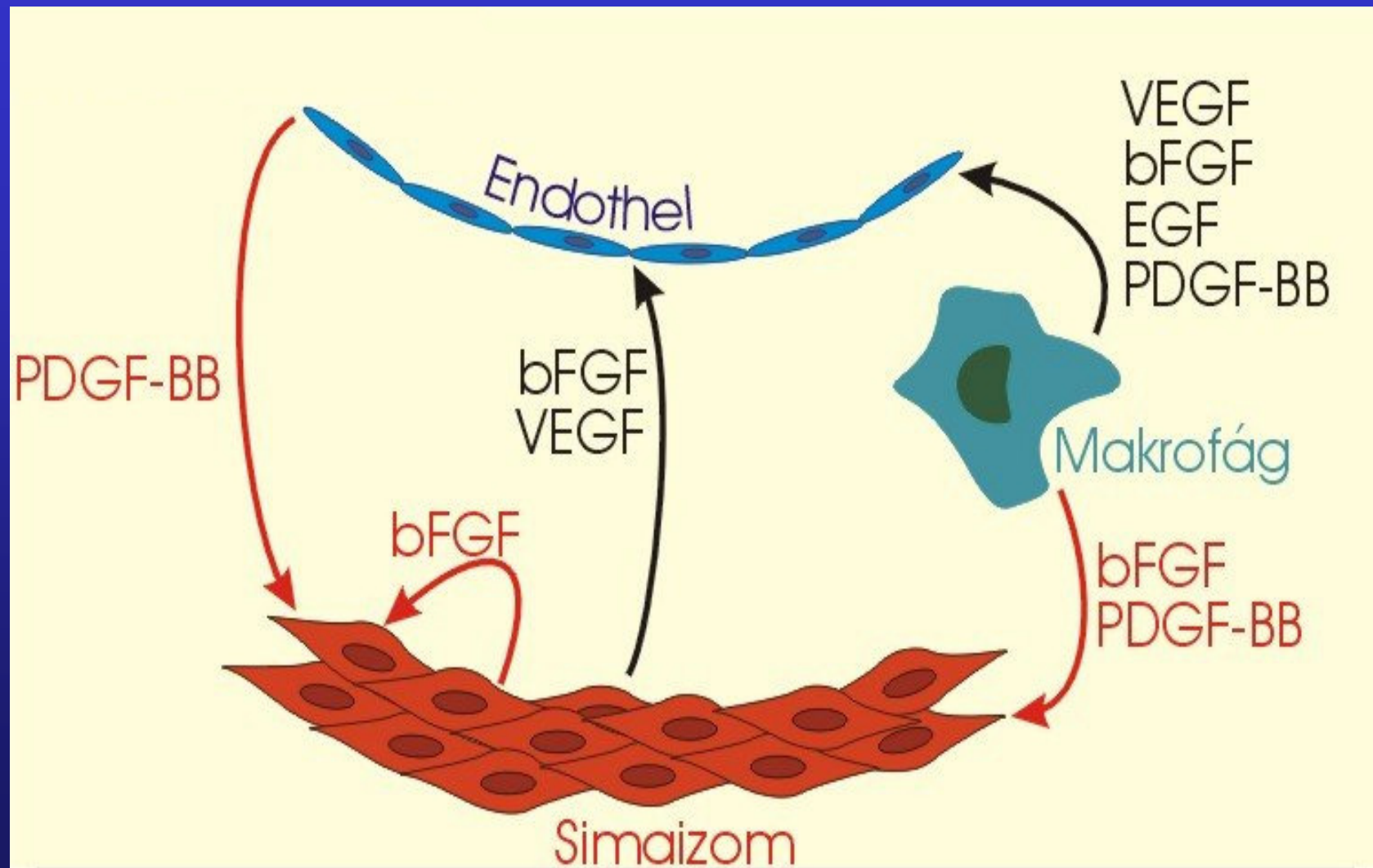
Sejtprolifерáció gátlása
Differenciáció indukció
Apoptózis indukció
Metasztázis kaszkád angiogenezis gátlása



Intracelluláris jelátviteli hálózat



Az atherogenezisben szerepet játszó növekedési faktor receptorok gátlása



A kutatás stratégiai céljai



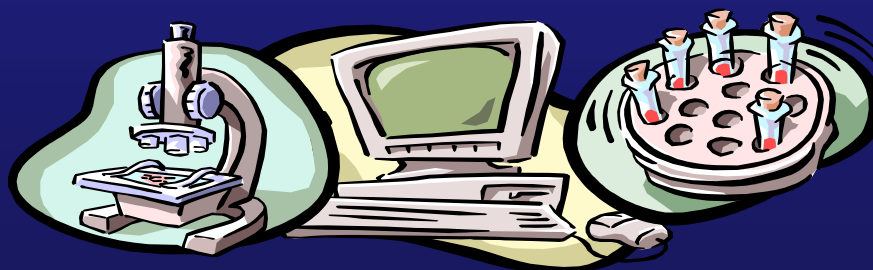
- A daganatok és érrendszeri betegségek kialakulásában és progressziójában szerepet játszó jelátviteli utak azonosítása.
- A daganatok és érrendszeri betegségek molekuláris diagnózisa, prognózisa és individuális terápiás terv kialakítása.
- Új biomarkerek és célmolekulák azonosítása, validálása, racionális hatóanyagtervezés.



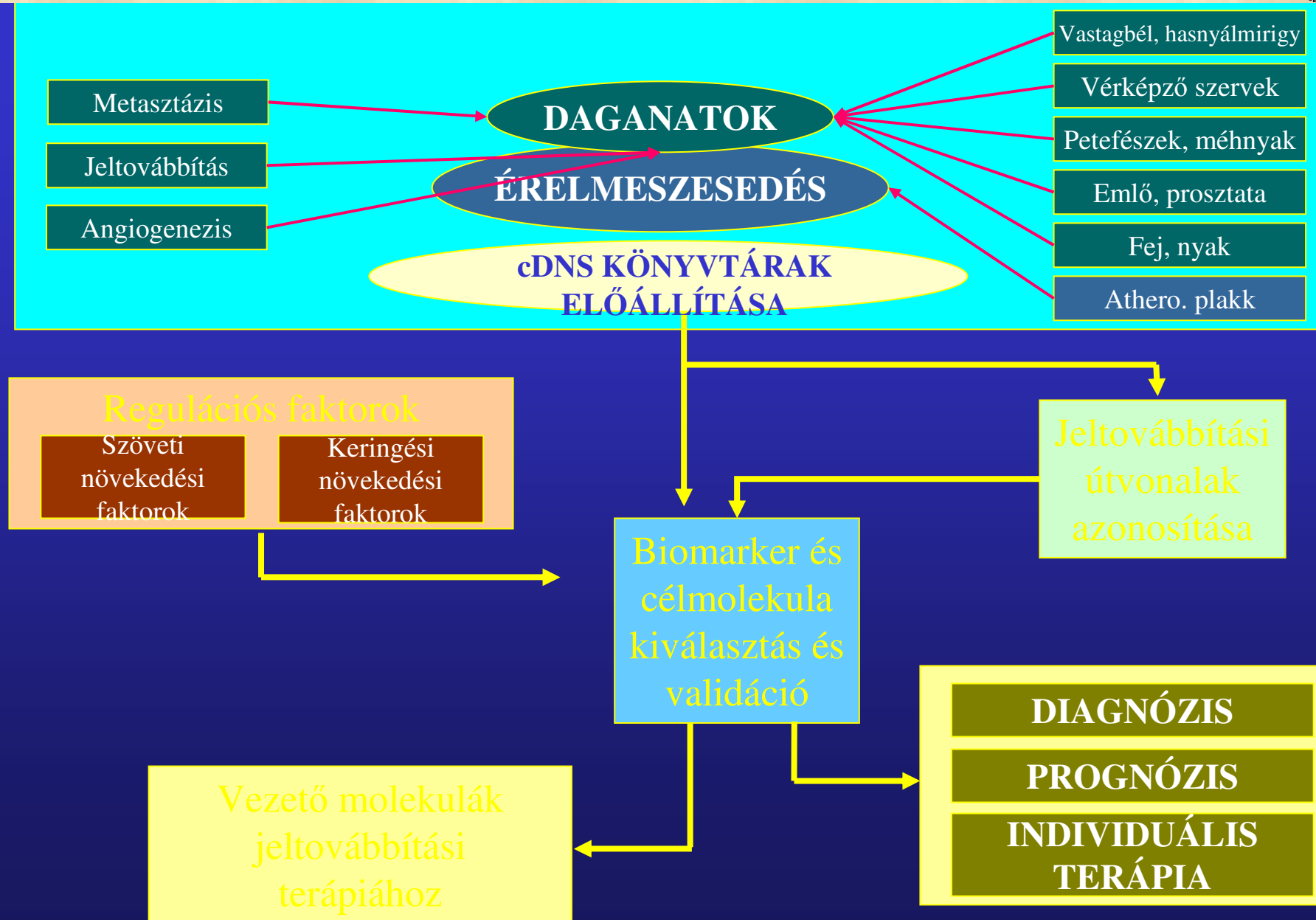
A célkitűzések technikai megvalósítása



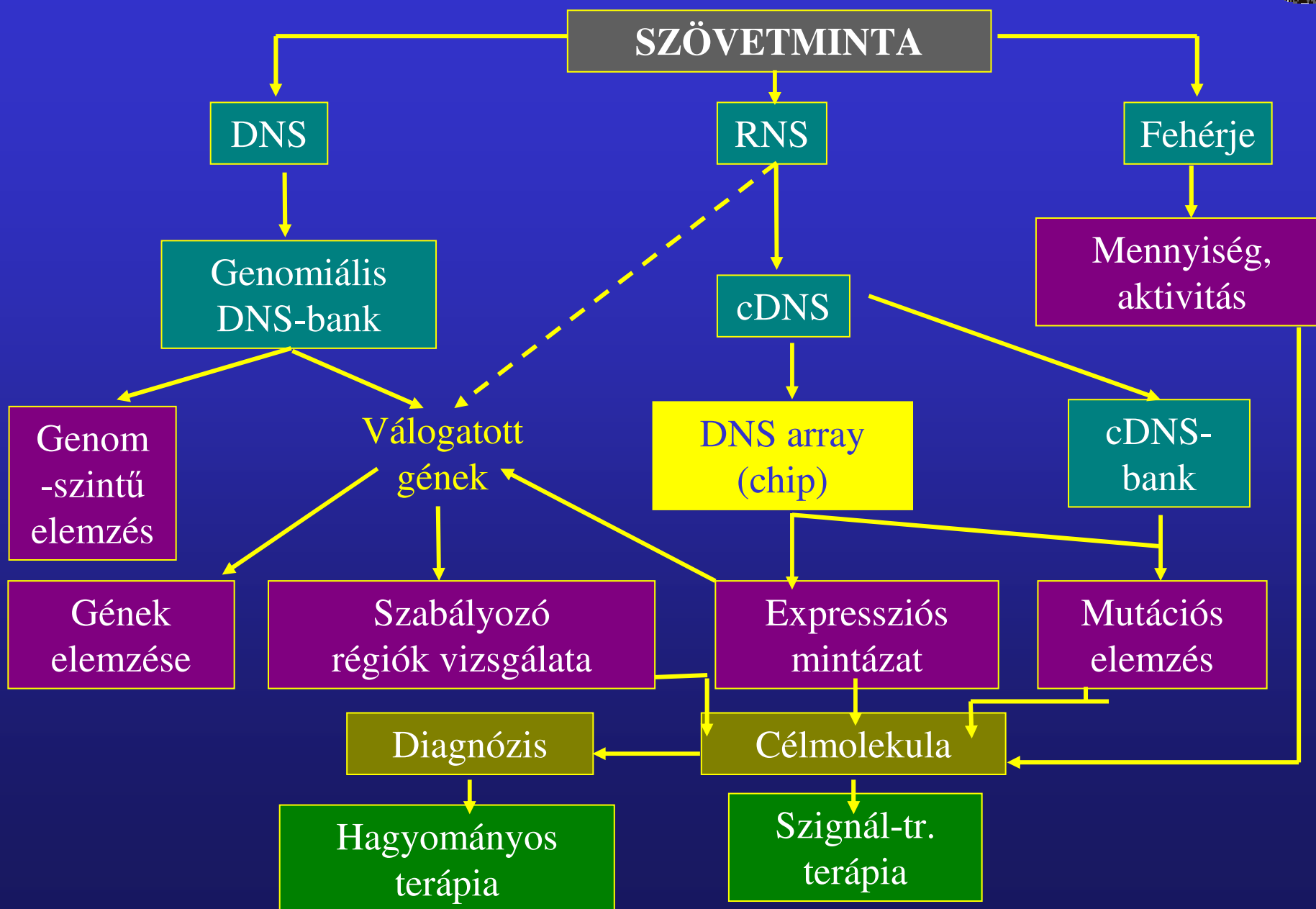
- DNS- és cDNS-bank kialakítása szövetmintákból, daganatos- és érrendszeri betegségekben.
- Jeltovábbítási genomiális lenyomat azonosítása DNS microarray technikával.
- Szabályozási mintázat ill. intercelluláris jelátviteli hálózat azonosítása.
- Biomarkerek és célmolekulák azonosítása, validálása.
- Racionális hatóanyagtervezés szignáltranszdukciós terápiához.



Projekt felépítése



Klinikai minták feldolgozása



Racionális hatóanyagtervezési stratégia



Feladatok



- A daganatok és érrendszeri betegségek tipizálása jelátviteli mintázatuk alapján. Originális DNS chip tervezése, validálása.
- DNS, cDNS bank, szövetbank létrehozása.
- Szignál átvittel kapcsolódó szöveti biomarkerek azonosítása.
- Speciális molekuláris diagnosztikai eljárás kifejlesztése, integrált adatbázis létrehozása.
- Validációs molekula könyvtár előállítása (200 tagú).
- Jeltovábbítást gátló molekula könyvtár előállítása.
- Új validált célmolekulák azonosítása, gyógyszerhatóanyagok fejlesztése (VEGF-RTK, PDGF-RTK gátlók, angiosztatin)



Jeltoábbítási terápia – Rendszer biológia és a Tao

- “A betegség az egység hiánya
- A betegség a Lélek magánya
- A szellem, a lélek, a test és az értelem
- Egységben aranyvirágot terem”