

GINOP-2.3.2-15-2016-00017

Bionanotechnológiai kutatások betegségek hatékony kimutatása, újfajta hatóanyagok kifejlesztése és bioinspirált intelligens nanoanyagok előállítása érdekében

2. alprogram

FUNKCIONÁLIS NANORÉSZECSKÉK ELŐÁLLÍTÁSA

Éves szakmai beszámoló
Veszprém, 2017.08.31.

SZÉCHENYI  2020



MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

Európai Unió
Európai Regionális
Fejlesztési Alap



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE

A 2. alprogram fő feladatai (1. szakasz)

- Új típusú, biokompatibilis polimerből és hatóanyagból felépülő nanokompozitok készítése
- Hangolható polaritású hidrofil kopolimerek szintézise
- Enzim-polimer kompozit nanorendszerek előállítása és vizsgálata
- Biológiai fontosságú anyagok makrociklusokba ékelődését meghatározó tényezők feltárása
- Elméleti leírás és számítógépes program mágneses folyadékok tulajdonságainak számítására

A résztvevő kutatócsoportok

Pannon Egyetem

- Mérnöki Kar – Fizika és Mechatronika Intézet (Szalai István)
- BIO-NANO MÜKKI – Kémiai és Biokémiai Műveletek Kutatólaboratórium (Nagy Endre)

MTA Természettudományi Kutatóközpont, Anyag- és Környezetkémiai Intézet

- Funkcionális Nanorészecskék Kutatócsoport (Feczko Tivadar)
- Polimer Kémiai Kutatócsoport (Iván Béla)
- Zöldkémia Kutatócsoport (Tuba Róbert, Biczók László)



MTA TTK AKI – PE BIO-NANO MÜKKI
Funkcionális Nanorészecskék Kutatócsoport

GYÓGYSZERHORDOZÓ ÉS TERANOSZTIKUS NANORÉSZECSKÉK



Európai Unió
Európai Strukturális
és Beruházási Alapok



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE

Teranosztikus kompozit NP-k

Teranosztika

Diagnosztika és terápia „összevonása”

Cél

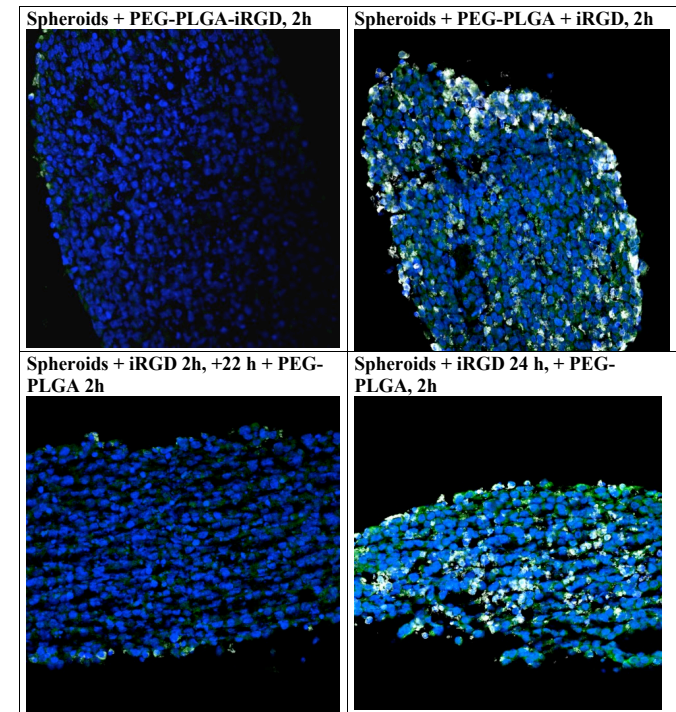
Hepatocellularis carcinoma diagnózisára és kezelésére alkalmas szabályozott és célzott hatóanyagleadású nanorészecskék előállítása

Hepatocellularis carcinoma (HCC)

- Az 5. leggyakoribb rákfajta, a 3. leggyakoribb tumoreredetű halálozási ok
- Terápia: **Sorafenib**
 - Szisztémás terápiás szer előrehaladott HCC kezelésére (FDA)
 - Multi kináz-inhibitor (jelátvitel gátlása)
 - Anti-angiogén (erek újraképződésének gátlása)
 - Anti-proliferatív (sejtek szaporodásának gátlása)
 - Rossz a vízoldhatósága → orálisan bejuttatott szerből **7% szívódik fel**

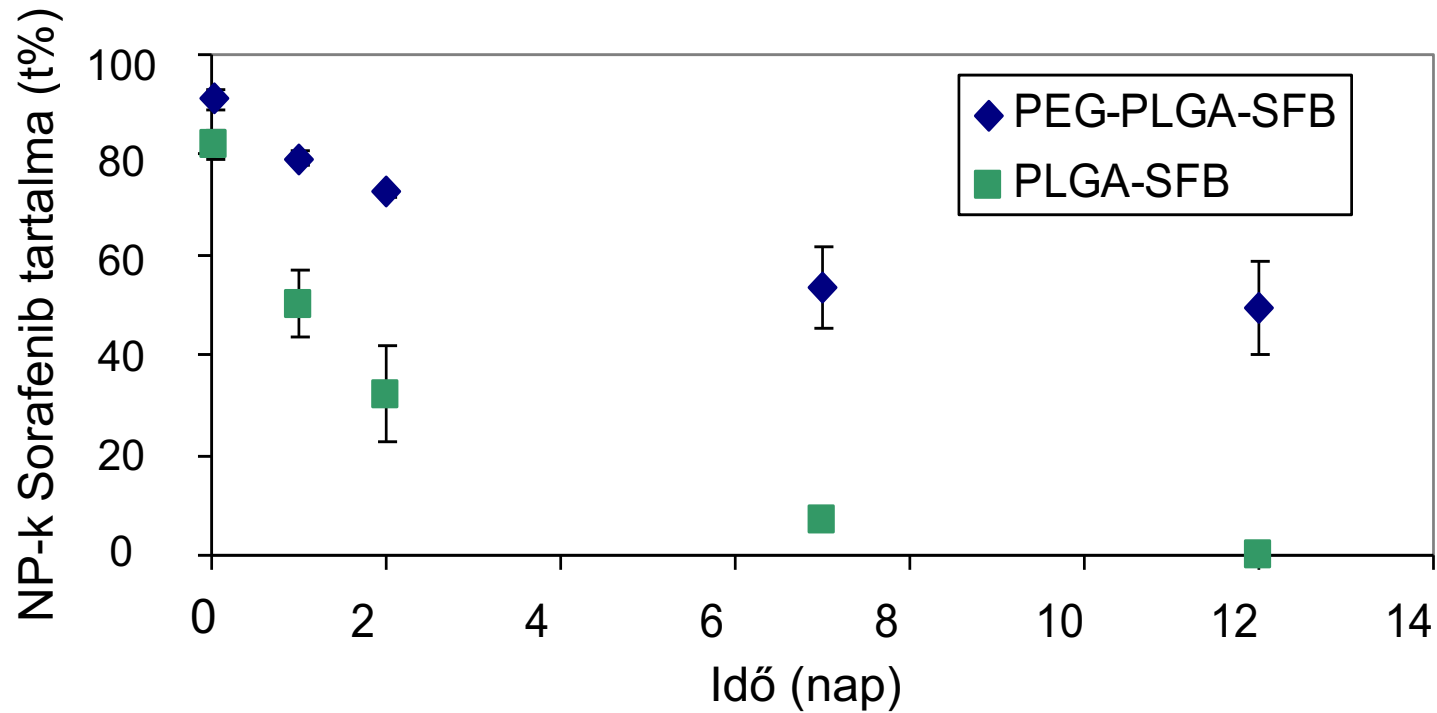
Eredmények: Sorafenib tartalmú NP-k

- Kapszulázó polimerek
 - Poli(tejsav-glikolsav) ➔ PLGA
 - Poli(tejsav-glikolsav) - Polietilén-glikol ➔ PLGA-PEG
- Kapszulázási hatékonyság: 70-77 %
- Nyújtott hatóanyagleadás: 1-2 hét
- Kontrasztanyag (Gd-komplex) rögzítés karbodiimid keresztkötő ágenssel (*in vitro* MRI)
- Rákos szövetek célzása iRGD tumor penetrációs peptiddel ➔ a HepG2 rák-sejtekből felépülő szferoidokban a NP-k penetrációja szignifikánsan megnőtt
- Kompozit NP-k citotoxicitása hasonló az azonos koncentrációjú hatóanyagéhoz



PLGA-Sorafenib és PLGA-PEG-Sorafenib nanorészecskék (fehér szín) penetrációja tumor szferoidokban

Sorafenib leadás



MTA TTK AKI Polimer Kémiai Kutatócsoport

ENZIM-POLIMER ÉS HATÓANYAG- POLIMER NANORÉSZECSKÉK



Európai Unió
Európai Strukturális
és Beruházási Alapok



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE

Enzim-polimer nanorendszerek

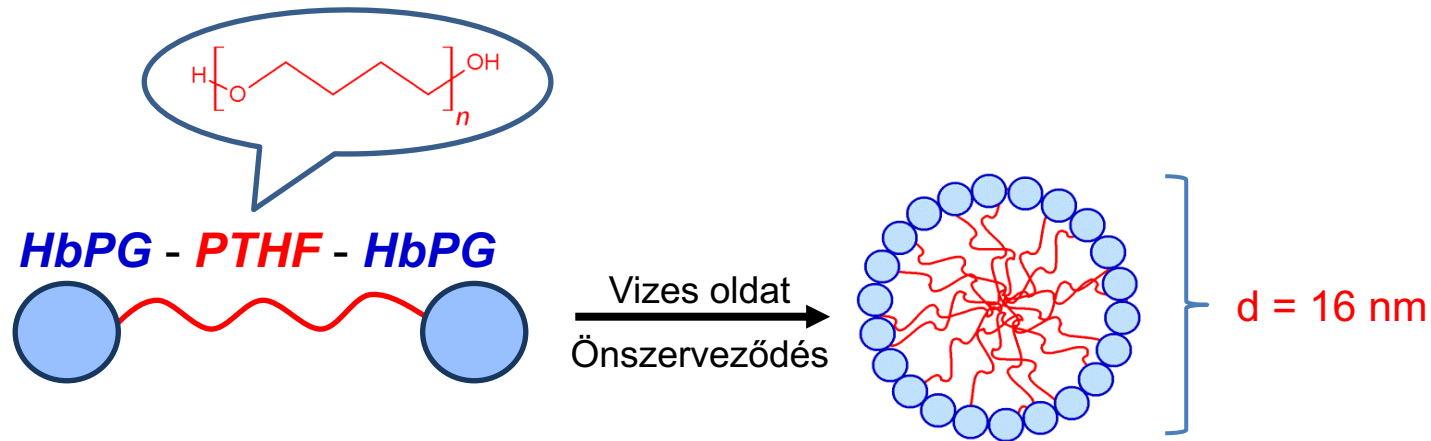
Cél

Enzim-polimer nanorendszerek előállítása ➔ enzimek stabilizálása ➔ felhasználás katalizátorként és gyógyászati célokra

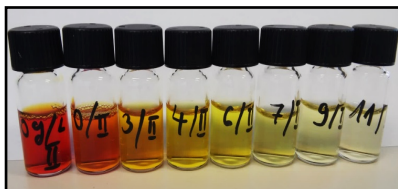
Modellrendszerek

- Enzim tartalmú térhálós polimerek
 - Jó duzzadási és mechanikai tulajdonságok
 - Enzim módosítása polimerizálható csoportokkal *vagy* enzim rögzítése kész térhálóban
- Enzim-polimer nanorészecskék (NP-k)
 - Biokompatibilis polimer
 - „Grafting from” (polimerizáció az enzim felületéről) *vagy* „grafting onto” (funkciós polimer szelektív kapcsolása az enzimhez)
 - Mágneses NP-k beépítése (diagnosztika, visszanyerés)

ABA blokk-kopolimerek



Hatóanyag kapszulázása



Kurkumin
700x hatóanyag
koncentráció

Magnetit NP-k stabilizálása



Stabilizálás HbPG-PTHF-HbPG-vel
 $d \sim 150 \text{ nm}$, mágneses, stabil, újra
diszpergálható



PE BIO-NANO MÜKKI

Kémiai és Biokémiai Műveletek Kutatólaboratórium

ENZIM NANORÉSZECSKÉK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS VIZSGÁLATA



Európai Unió
Európai Strukturális
és Beruházási Alapok



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE

Enzim NP-k

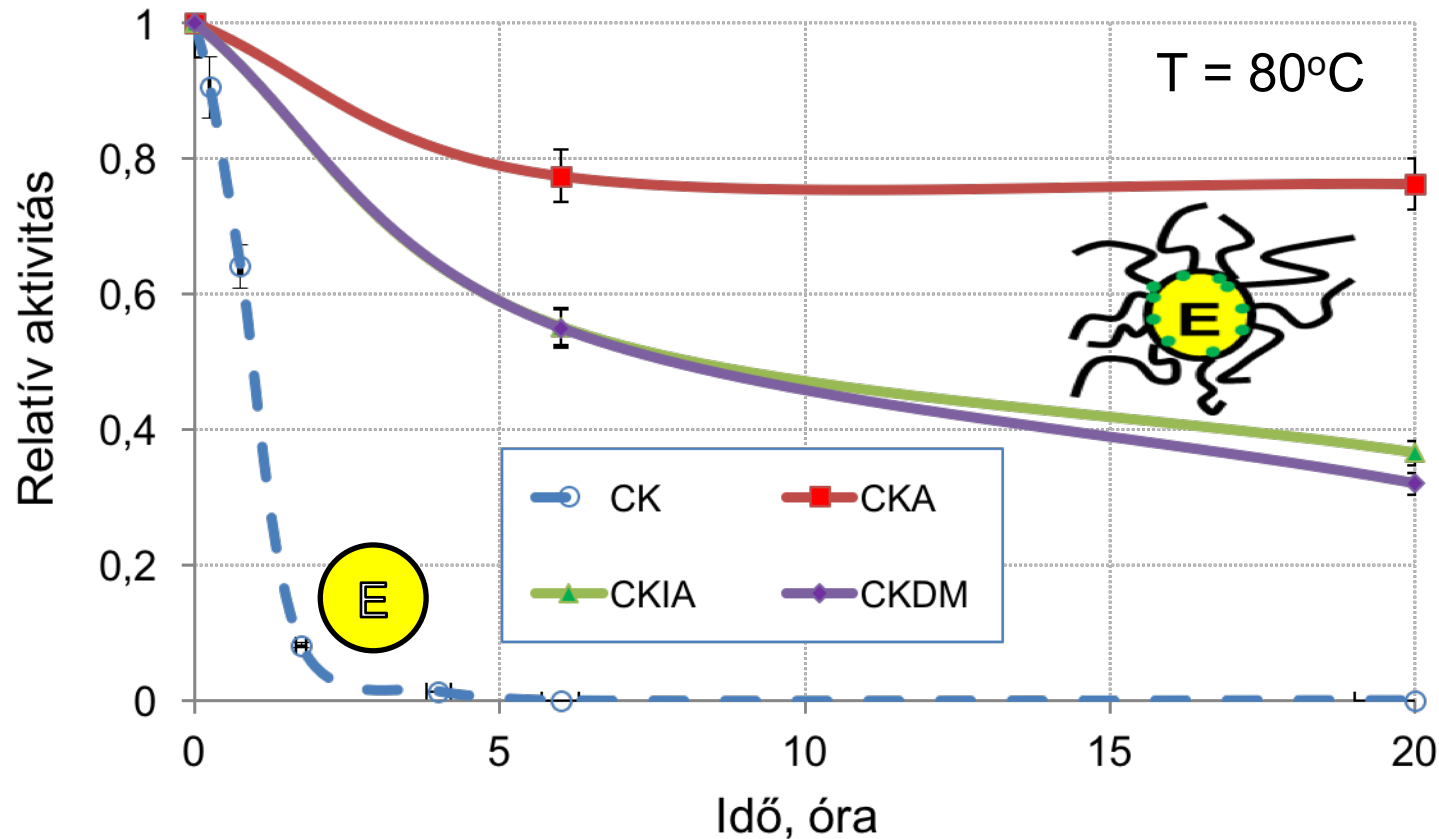
Cél

Fehérjék és enzimek stabilitásának növelése felületi polimer védőrétegek kialakításával

Feladat

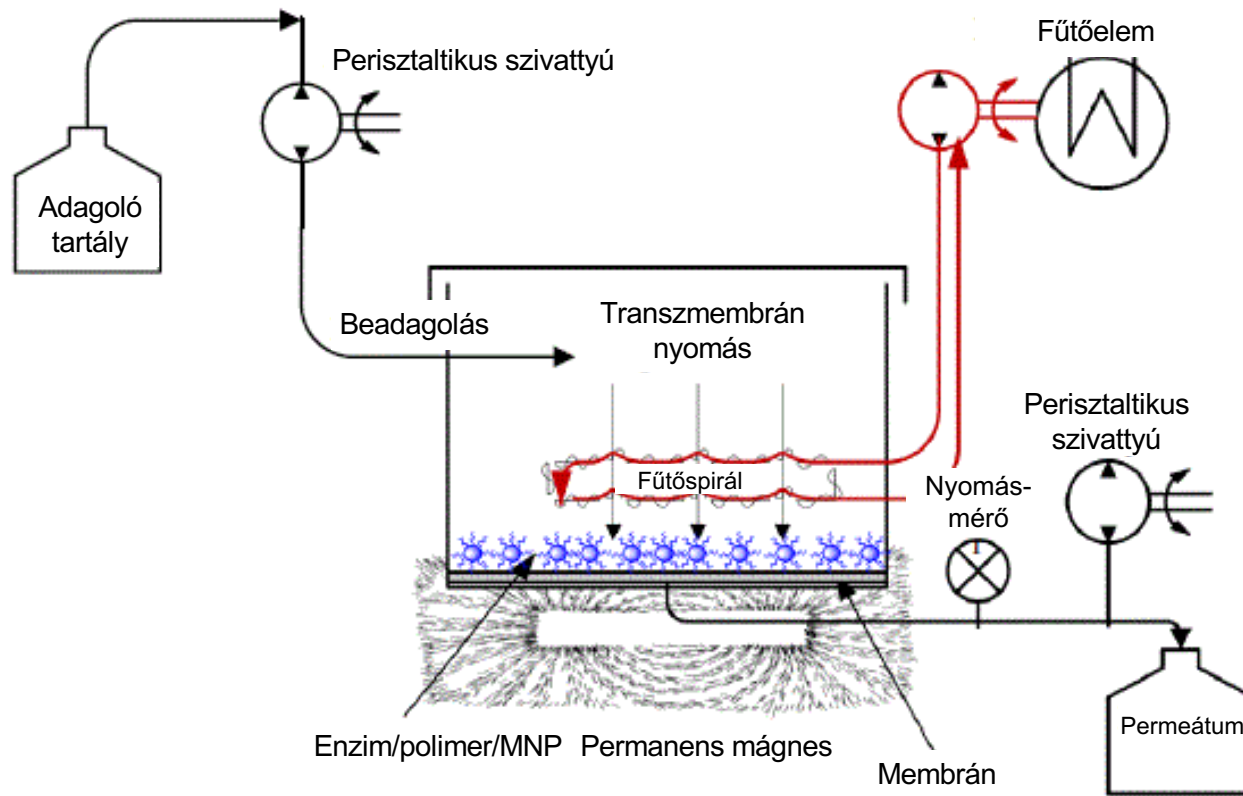
Többszöri felhasználás után is katalitikus aktivitást mutató NP-k előállítása ➔ nem immunogén, növelt élettartamú enzim-polimer rendszerek ➔ rákos sejtekben a programozott sejthalál beindítása

Cellulóz bontása celluláz enzimmel



CK – Celluláz; CKA - CK+PAA; CKIA - CK+ PiPAA; CKDM - CK+PDMAA

Katalitikus membrán bioreaktor



Tudományos együttműködés: Institute of Membrane Technology, Rende (I)

MTA TTK AKI Zöldkémia Kutatócsoport

MAKROCIKLUSOS VEGYÜLETEK ÖNSZERVEZŐDÉSI FOLYAMATAI



Európai Unió
Európai Strukturális
és Beruházási Alapok



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE

NP-k előállítása önszerveződéssel

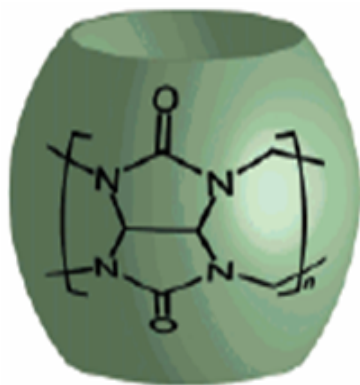
Külső hatásokra érzékeny nanorendszerek működése?

- Igényeknek megfelelő funkcionális nanoszerkezetek tervezése
- Mik a feltételei a szabályozható szerkezetváltozásnak?
(hőmérséklet, sóadagolás, szubsztituensek és gyűrűméret hatása)
- Molekulaszerkezet és a termodinamikai tulajdonságok közötti kapcsolat

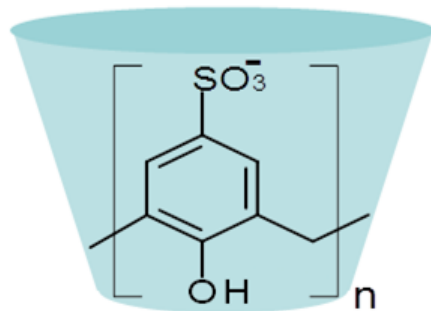
Hatóanyag-hordozásra alkalmas nanotárolók fejlesztése

- A nanotárolókba való ékelődést befolyásoló tényezők megismerése
- Mi határozza meg a beépülés és kiszabadulás sebességét?
- Miként hangolható a hatóanyag kötődés erőssége?

Modellek



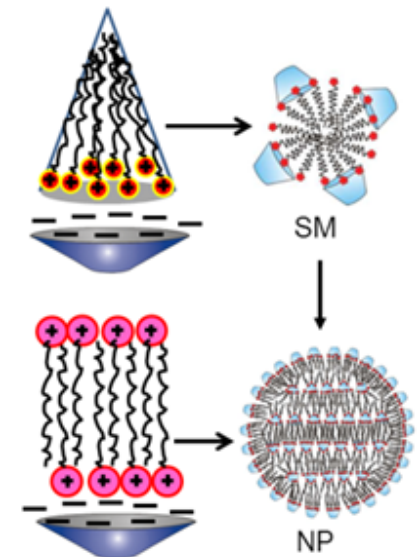
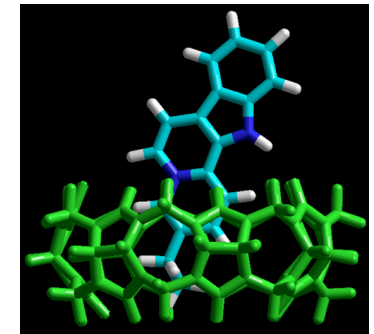
kukurbit[n]uril



4-szulfonátokalix[n]arén

Legfontosabb eredmények

- **Új hatékony fluoreszcenciás módszer** kidolgozása a kukurbit[7]uril üregéből kiszabadulás sebességének pontos, szelektív meghatározására
- A kukurbit[7]urilba **kötődés és disszociáció aktivációs paramétereinek** meghatározása ➔ komplexképződés dinamikája
- **Szupramolekuláris amfilek** keletkezését mutattuk ki felületaktív anyagok és 4-szulfonáto-kalix[6]arén kölcsönhatásakor ➔ átrendeződnek nanorészecskévé (NP) vagy szupramolekuláris micellává (SM)
- A reakciókörülmények változtatásával szabályozható módon hoztunk létre **NP ➔ SM átalakulást**
- Feltártuk a molekulaszerkezet és az önszerveződés termodinamikai sajátosságai közötti kapcsolatot



PE MK Fizika és Mechatronika Intézet

MÁGNESES FOLYADÉKOK VIZSGÁLATA



Európai Unió
Európai Strukturális
és Beruházási Alapok



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE

Mágneses folyadékok jellemzése

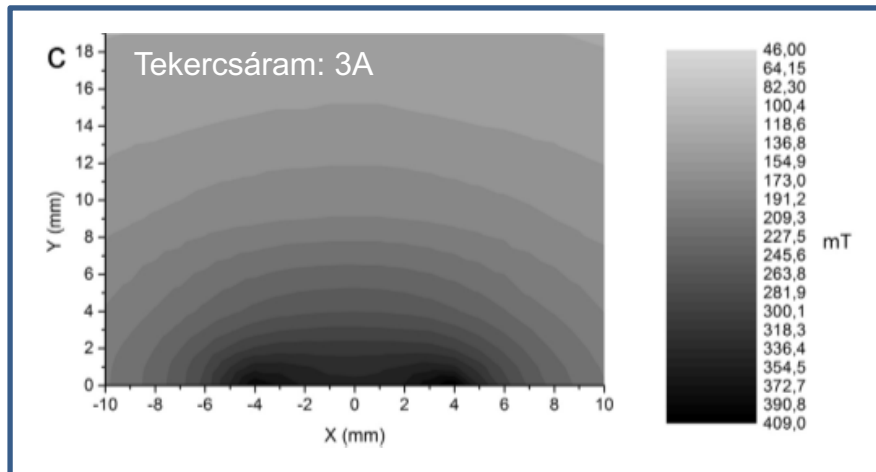
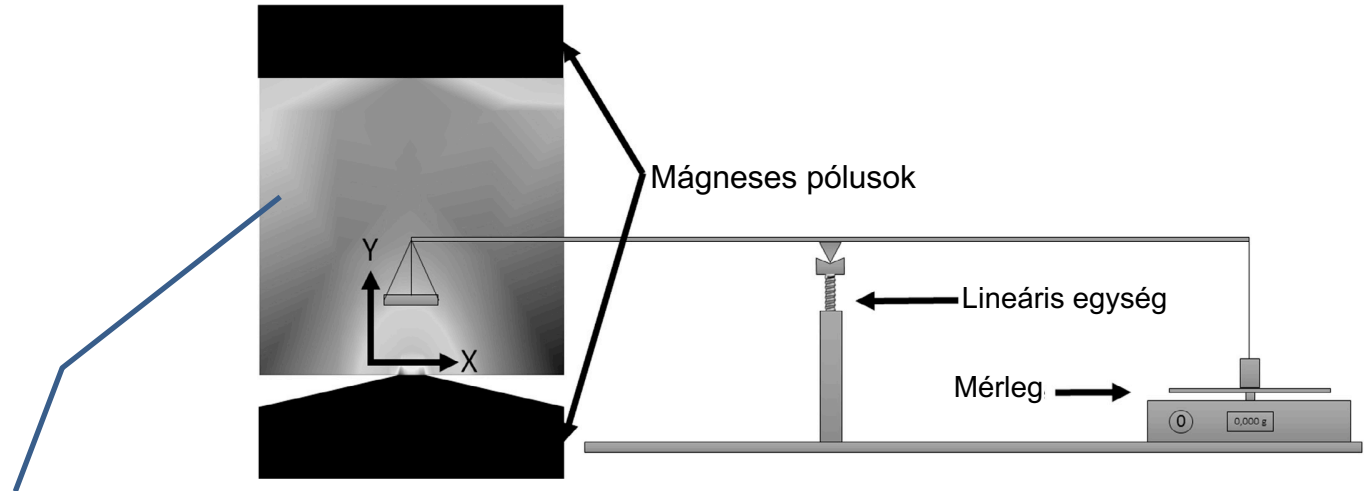
Cél

Mágneses folyadékok szerkezetének és termodinamikai tulajdonságainak elméleti leírása és számítógépes modellezése

Feladat

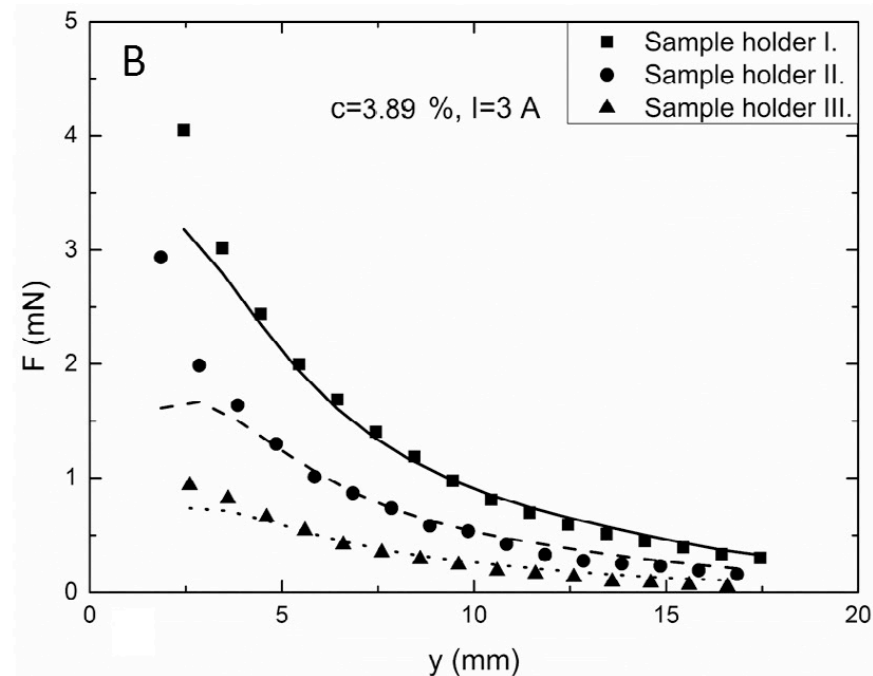
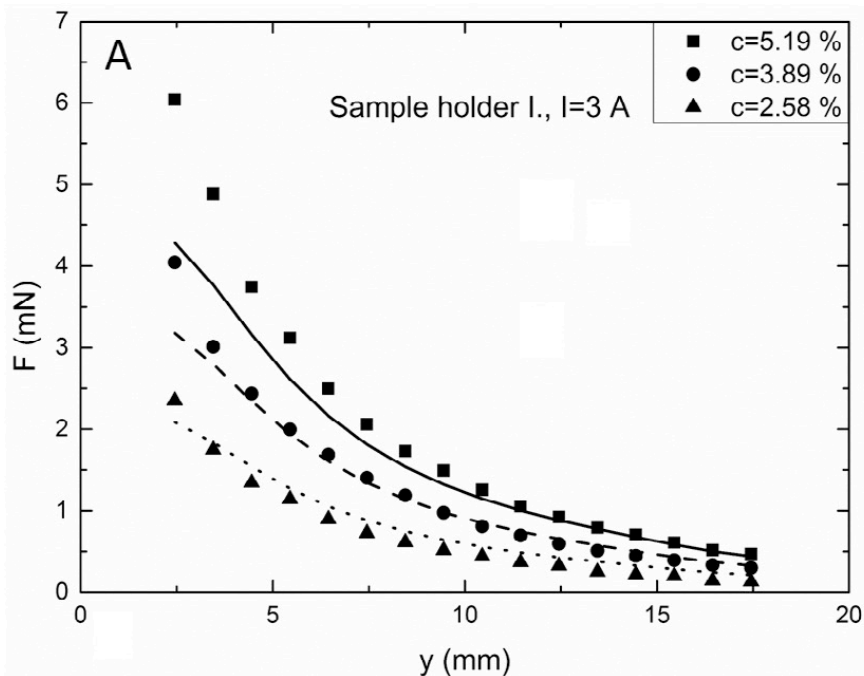
- Biokompatibilis mágneses folyadékok tulajdonságainak vizsgálata
- Mágneses folyadékok inhomogén mágneses térben való viselkedésének értelmezése
- Mágneses folyadékok és biológiai szövetek közötti kölcsönhatások tanulmányozása

A kísérleti elrendezés



A kísérleti berendezés mágneses indukciós profilja

Eredmények



Jelek: mért értékek Vonalak: módosított Langevin modellel számított értékek

Megjelent közlemények

1. Á. Ábrahám, M. Katona G. Kasza, É. Kiss: Amphiphilic polymer layer – Model cell membrane interaction studied by QCM and AFM. *European Polymer Journal* 93 (2017) 212-221
2. V. Wintgens, J.G. Harangozó, Zs. Miskolczy, J-M. Guigner, C. Amiel, L. Biczók: Effect of headgroup variation on the self-assembly of cationic surfactants with sulfonatocalix[6]arene. *Langmuir* 33 (2017) 8052–8061
3. Zs. Miskolczy, L. Biczók, I. Jablonkai: Kinetics of the reversible inclusion of flavopereirine in cucurbit[7]uril. *Physical Chemistry Chemical Physics* 19 (2017) 766–773
4. S. Guba, B. Horváth, I. Szalai: Determination of the force acting on biocompatible ferrofluid droplets in inhomogeneous magnetic field. *J. Magnetism and Magnetic Materials* 444 (2017) 173-177

Meghívott plenáris előadások

1. L. Biczók, Z. Miskolczy, V. Wintgens, J. G. Harangozó, C. Amiel: Inclusion in molecular containers: Kinetics and applications. *14th Latin American Conference on Physical Organic Chemistry, Viña del Mar, Chile (2017)*
2. Zs. Miskolczy, L. Biczók: Kinetics of alkaloid inclusion in cucurbit[7]uril. *5th International Conference on Cucurbiturils, Brno, Csehország (2017)*



A 2. alprogramban résztvevő kutatók

Pannon Egyetem

Guba Sándor
Hegedűs Imre
Horváth Barnabás
Nagy Endre
Meiczinger Mónika
Szalai István

MTA TTK AKI

Biczók László
Feczkó Tivadar
Fodorné Kardos Andrea
Iván Béla
Kasza György
Miskolczy Zsombor
Stumphauer Tímea
Szabó Ákos
Szanka István
Szarka Györgyi
Szépvölgyi János



Európai Unió
Európai Strukturális
és Beruházási Alapok



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE