



Magas mortalitású tumoros betegségek célzott kezelésére alkalmas biokonjugátumok és moduljaik fejlesztése

NVKP_16-1-2016-0036

Mező Gábor

MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

MEDInPROT Konferencia

2017. 04. 22.

Budapest



MEDINPROT

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

NEMZETI VERSENYKÉPESSÉGI ÉS KIVÁLÓSÁGI PROGRAM

KÓDSZÁM: NVKP_16

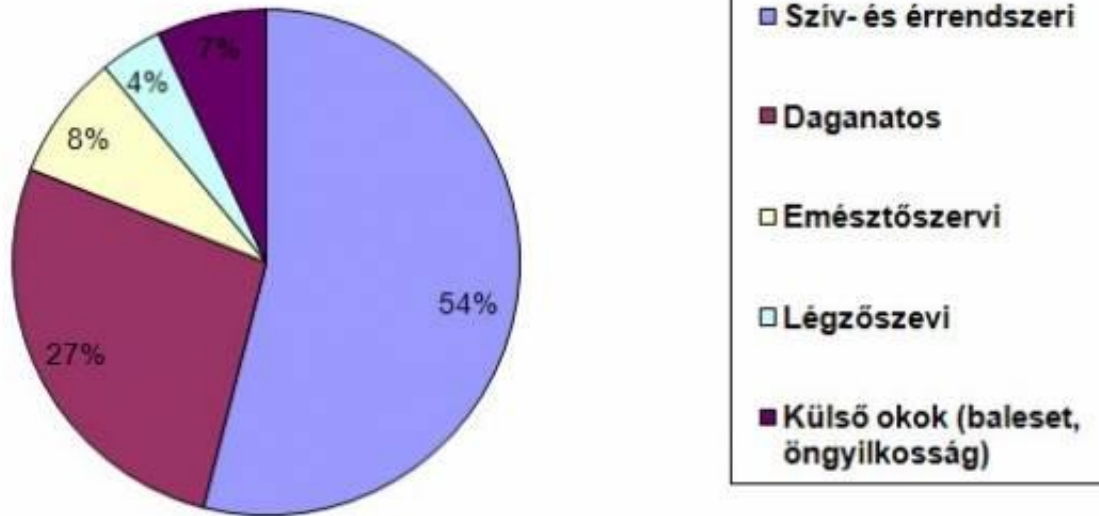
„A” alprogram (Kiemelkedő halálozási kockázattal járó betegségek gyógyításának eredményességét lényegesen javító nemzeti program)

„B” alprogram (Anyagtudományi, technológia nemzeti program)

„C” alprogram (Víz-egészség-élelmiszer nemzeti program)

Miért foglalkozunk a daganatos megbetegedésekkel?

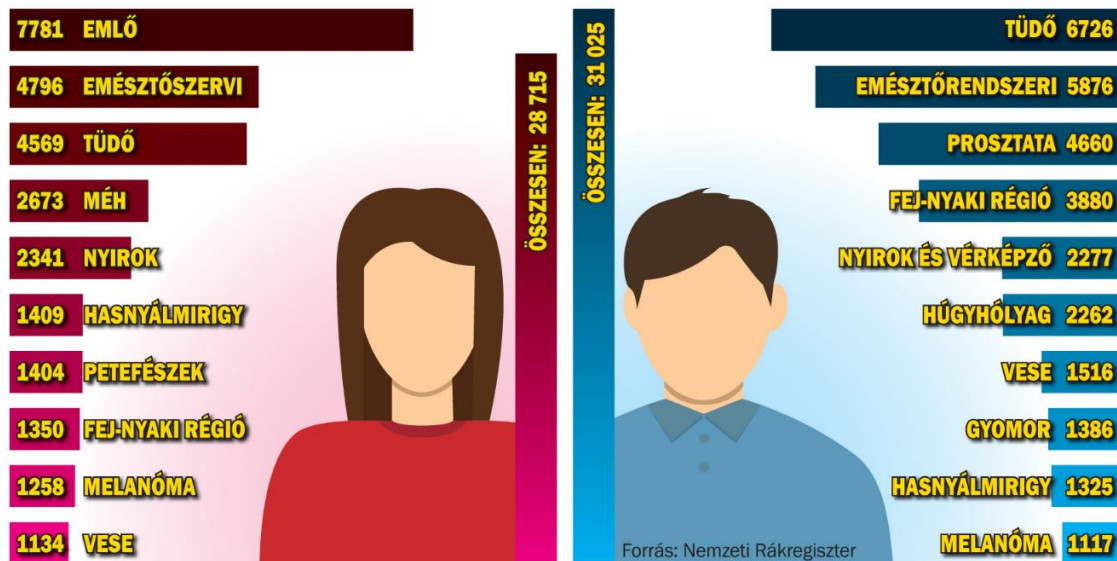
Főbb halálokok Magyarországon



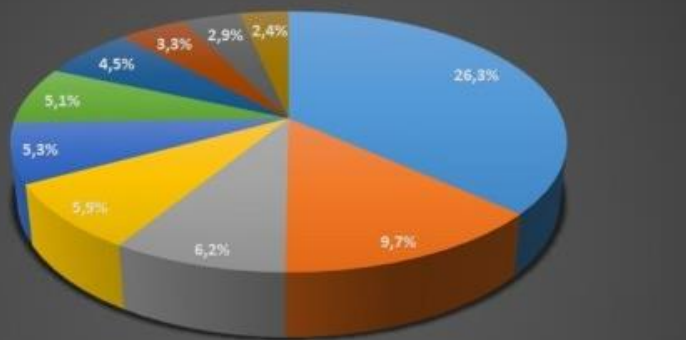
- Évente kb. 33000 ember hal meg rákos megbetegedésben Magyarországon;
- A daganatos betegségekben meghaltak 40 százaléka 65 év alatti;
- A 65 év alattiak esetében a vezető halálokok;
- Az elmúlt harminc évben közel 30 százalékkal nőtt, miközben az Unió országaiban folyamatosan csökkent;

A tíz leggyakoribb daganatos megbetegedés és leggyakoribb halált okozó rák típus

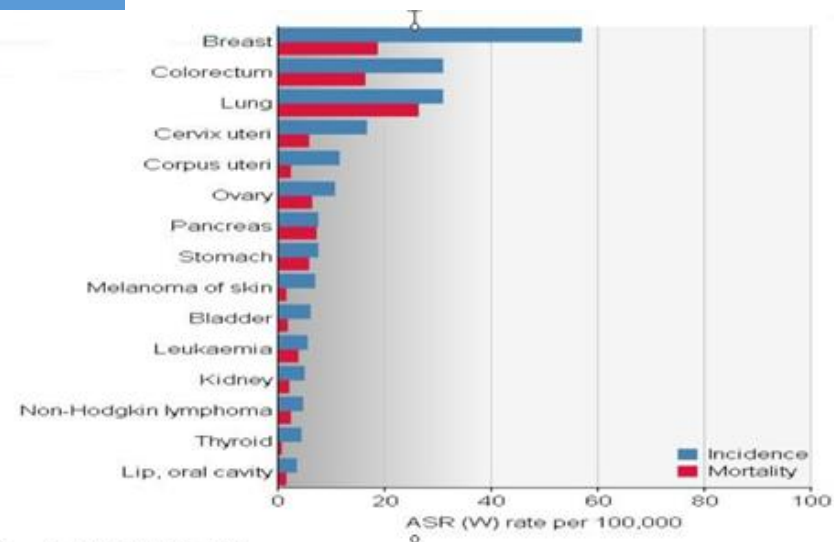
Top 10 daganatos megbetegedés Magyarországon (2013)



Tíz leggyakoribb halált okozó rák



- Légcső, hörgő, tüdő rosszindulatú daganata
- Női emlő rosszindulatú daganata
- Végbél, sigmabél, végbélnyílás rosszindulatú daganata
- Ajak, szájüreg, garat, rosszindulatú daganata
- A húgyhólyag rosszindulatú daganata
- Vastagbél rosszindulatú daganata
- Hasnyálmirigy rosszindulatú daganata
- Gyomor rosszindulatú daganata
- Prostata rosszindulatú daganata
- Máj rosszindulatú daganata



Forrás: WHO IARC 2008

A rák terápiás kezelései



Sebészeti beavatkozás:

Jól hozzáférhető, jól körülhatárolt tumorokra

Nem alkalmas:

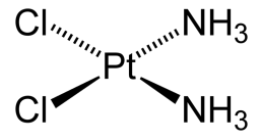
- hematológiai tumorokra (leukémia)
- metasztázisok kezelésére

Sugárkezelés (radioterápia):

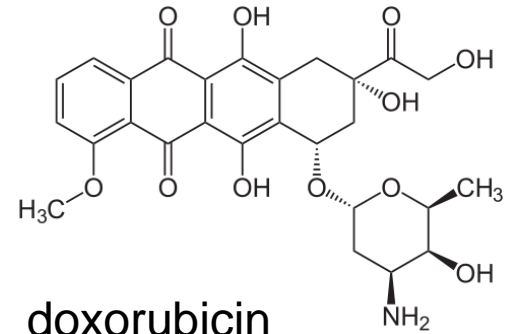
- szilárd tumorok
- leukémia esetén is



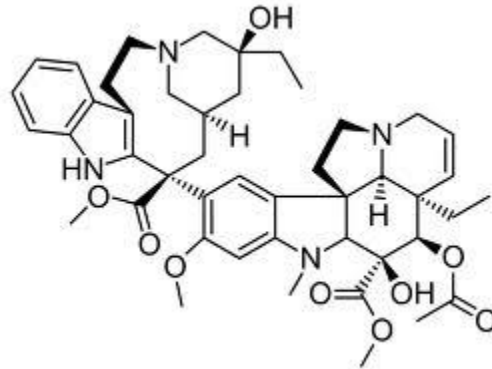
Kemoterápia



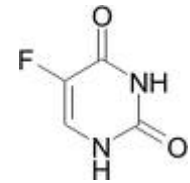
cisplatin



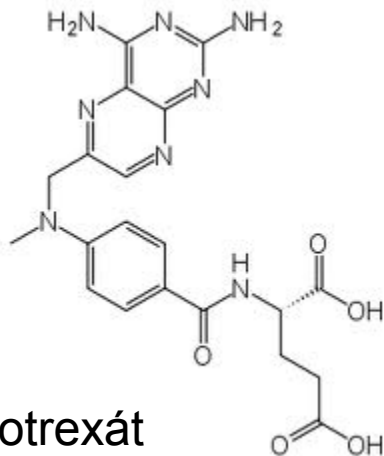
doxorubicin



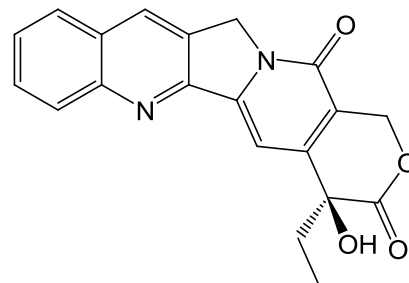
vinblasztin



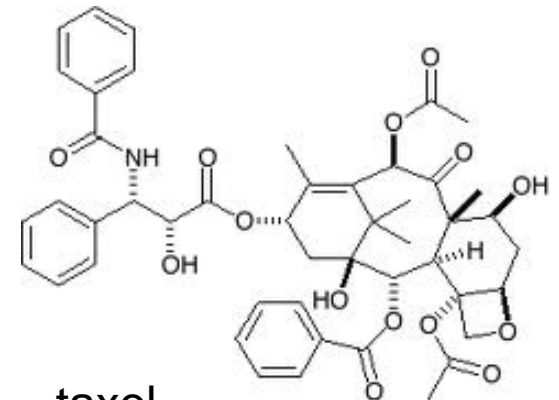
5-fluoruracil



metotrexát



kamptotecin



taxol

A kemoterápia mellékhatásai

Kemoterápiás szerek:

- a gyorsan osztódó sejtekre hatnak (tumorsejtek)***
- de hatnak a normális körülmények között gyorsan osztódó sejtekre is és károsítják azokat***

*pl. csontvelő (vérképző szerv) sejtjei,
emésztőszervek
hajhagymákat tartalmazó tüsző*

A kemoterápia legáltalánosabb mellékhatásai:

- mieloszuppresszió (vérsejtek képződésének csökkenése)*
- immunszuppresszió (érzékenység fertőző betegségekre)*
- mukozitisz (bél és emésztő rendszer gyulladása, hányás)*
- alopecia (foltos hajhullás)*



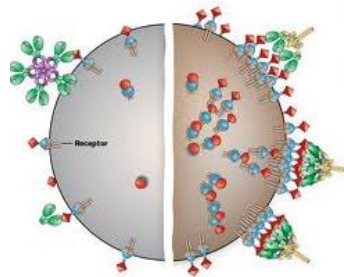
Egyedi toxikus hatások: *kardiotoxicitás, veseelégtelenség, ödémásodás, májfunkció zavarai, teratogén (magzat károsító) hatás*

A terápia fokozott szelektívásának lehetősége az egészséges sejtek és a tumorsejtek különbségén alapul

Néhány különbség az egészséges és tumorsejtek, szövetek között:

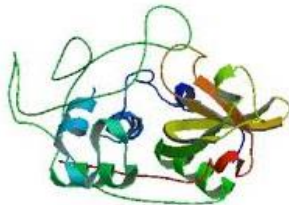
Sejtfelszíni (pl. tumorspecifikus vagy túltermelődött receptor)

egészséges sejt

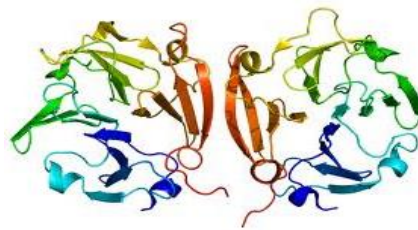


tumorsejt

Sejtbeni (pl. enzimek, egyéb fehérjék eltérő mennyiségben, minőségben)

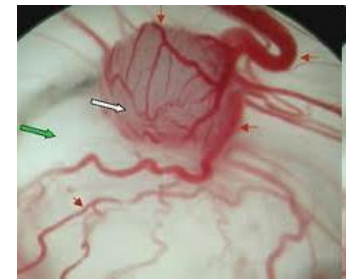


katepszin B

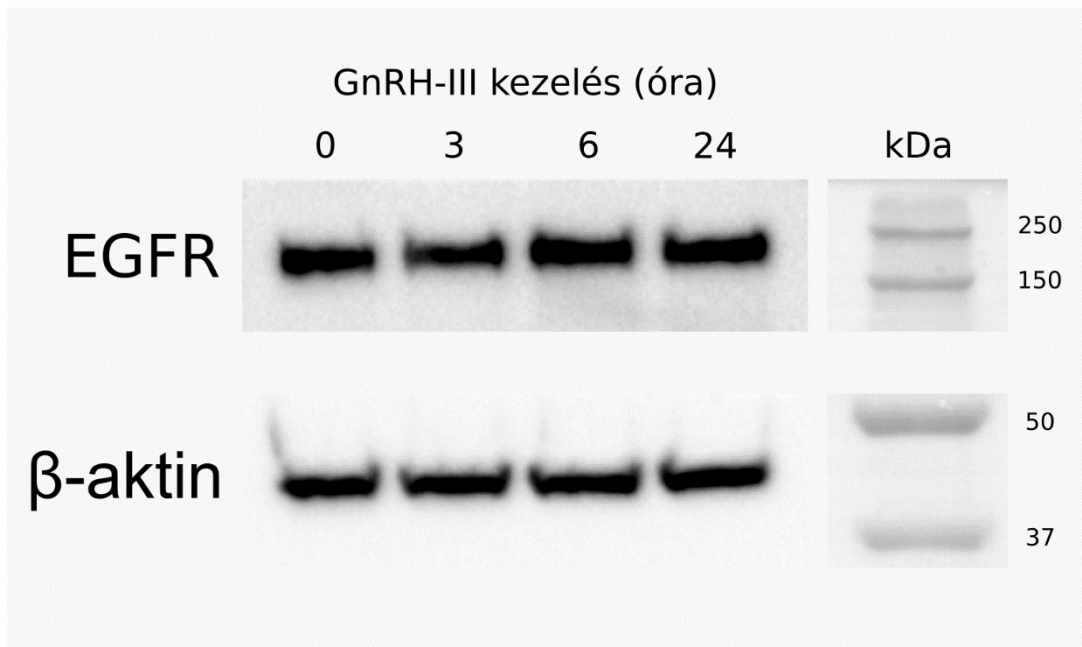
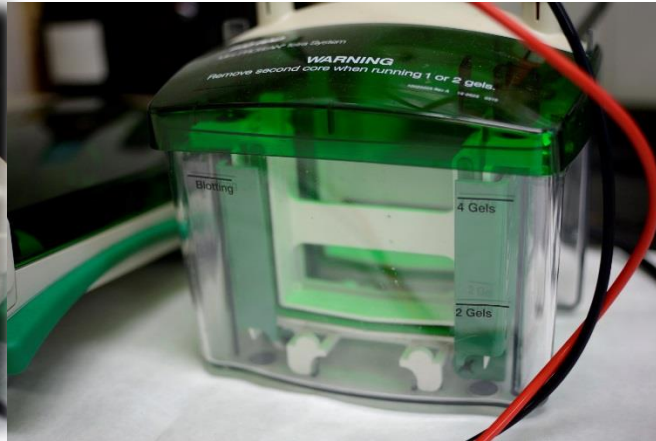


mátrix metallopeptidáz 9
(MMP9)

Lokalizálható „szilárd” tumorok (pl. újonnan kialakult vérerek)



Gélelektroforézis – Western Blot fehérje analízis



HT-29 vastagbél tumorsejteken a GnRH-III kezelés nem befolyásolja szignifikánsan az EGFR szintet.



Monoklonális antitestek terápiás alkalmazása

Új erek képződésének feltétele:

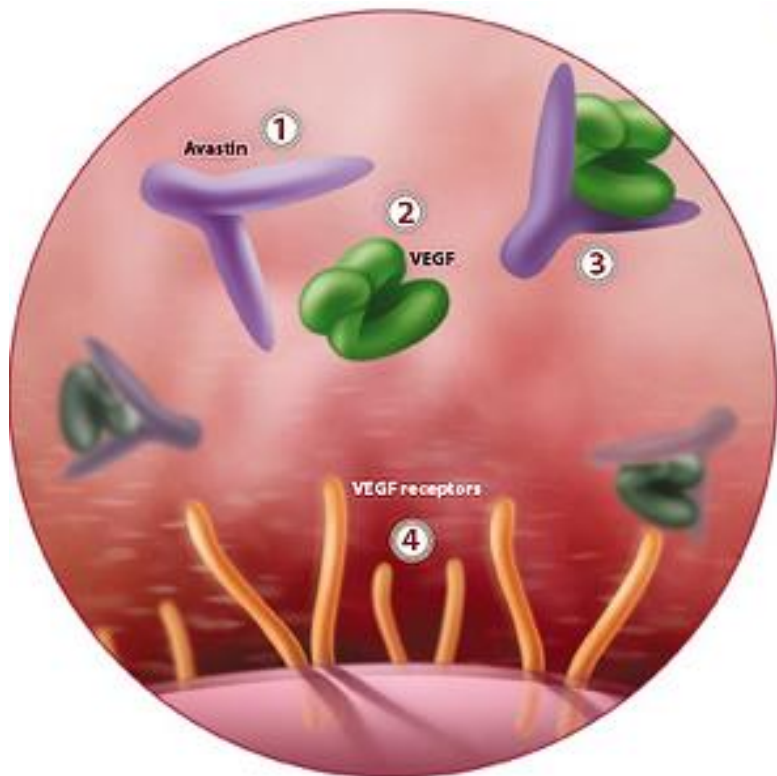
VEGF (vaszkuláris endoteliális növekedési faktor) kötődése receptorához (VEGF-R)

Új erek képződésének gátlása:

- ✓ VEGF mennyiségének csökkentése
- ✓ a receptorhoz kötődés megakadályozása

bevacizumab (Avastin®)

- monoklonális VEGF antitest
- angiogenezis gátlása



Regisztrált molekulárisan irányított szerek

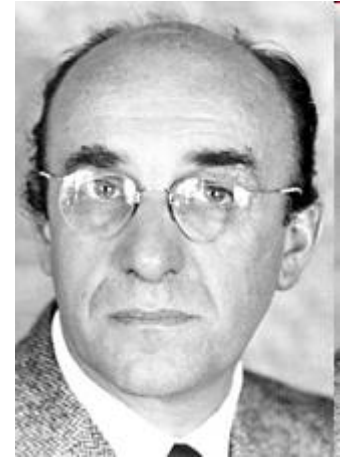
Név	Típus	Támadás- pont	Indikáció
Alemtuzumab (Mabcampath)	Monoclonal antibody, humanized	CD52	CLL, CML
Daclizumab (Zenapax)	Monoclonal IgG1, chimeric	IL-2 R	rák, leukemia
Basiliximab (Simulect)	Monoclonal IgG1, chimeric	IL-2 R	
Rituximab (Rituxan/Mabthera)	Monoclonal IgG1, chimeric	CD20	rák, lymphoma
Trastuzumab (Herceptin)	Monoclonal IgG1, humanized	HER2/neu	emlő-, prosztatárák, NSCLC
Gemtuzumab	Monoclonal IgG4, humanized Calicheamicinnel konjugált	CD33	rák, leukemia
Ibritumomab (Y ⁹⁰)	Monoclonal IgG1, murine	CD20	rák, lymphoma
Edrecolomab	Monoclonal IgG2, murine	EpCAM	CRC
Gefitinib	EGFR-TKI	EGFR TK	NSCLC
Imatinib	KIT-TKI	TK	GIST, CML

Gonadotropin Releasing Hormon - GnRH



Andrew Victor Schally

Roger Guillemin



1977-ben megosztott orvosi Nobel Díj

"for their discoveries concerning the peptide hormone production of the brain"

Human GnRH-I (LH-RH): GIp-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂

165000 disznó hipotalamuszából kivonva és tisztítva: 800 µg

A Gonadotropin Releasing Hormon szerepe

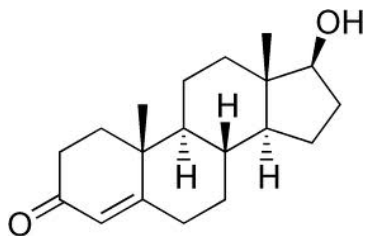
- Peptide hormon, hipotalamuszban termelődik és pulzálva kiválasztódik
- A reprodukciót kontrollálja, a hipofízisben lévő gonadotróp sejtek stimulálása útján
- A gonadotropin hormonok termelődésének és kiválasztásának stimulálása

- *luteinizáló hormon (LH) (sárgatest hormon)*

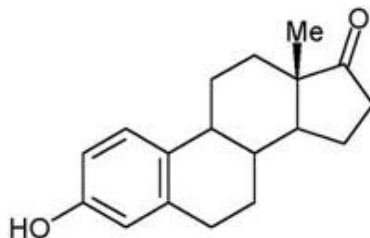
heterodimer glikoprotein (92 + 121 aminosav)

- *follikulusz stimuláló hormon (FSH)*

heterodimer glikoprotein (92 + 118 aminosav)



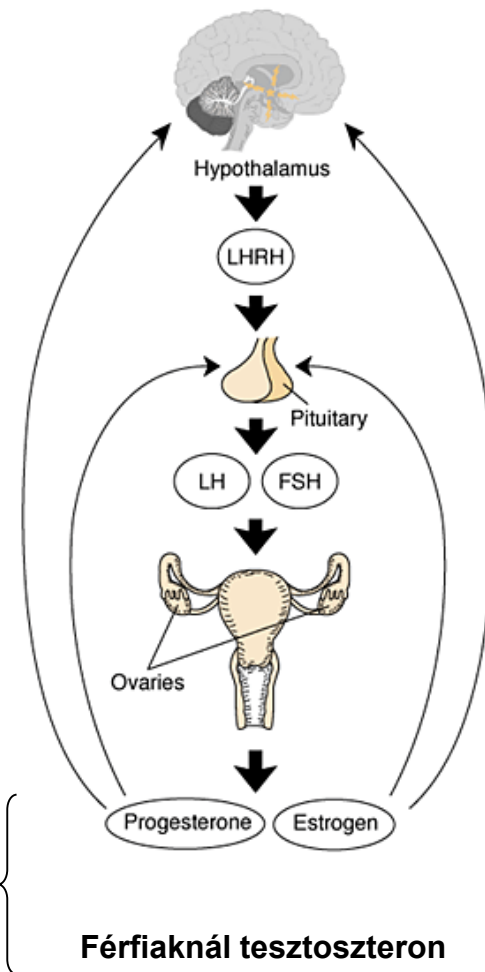
tesztoszteron



ösztrogén

Szex-szteroidok

Hormonfüggő tumorok kialakulásában fontos szerepük van



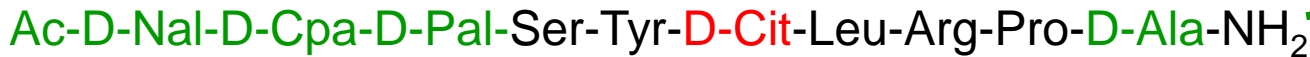
Agonista és antagonistá peptidek alkalmazása a tumorterápiában



Agonista: [D-Lys⁶]-GnRH-I



Antagonista: Cetrorelix



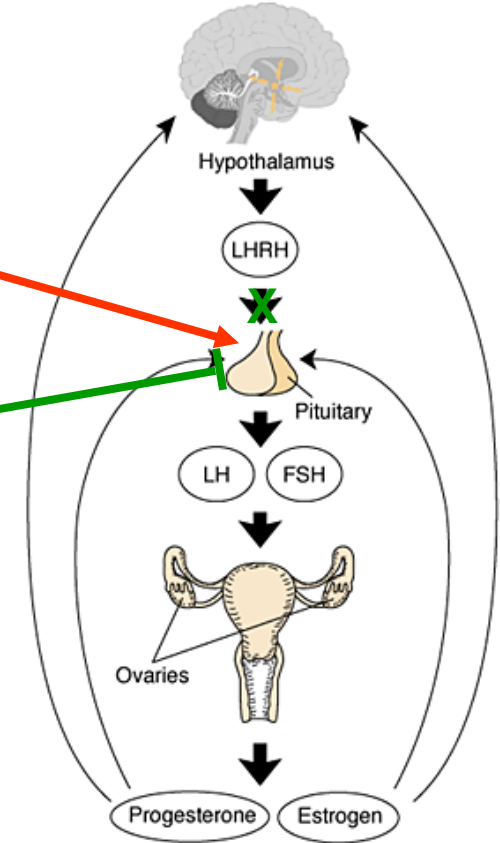
Nal: 2-naftilalanin

Cpa: *p*-klór-fenilalanin

Pal: 2-piridilalanin

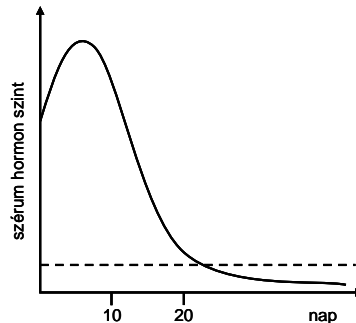
Cit: citrulin

nem természetes aminosavak



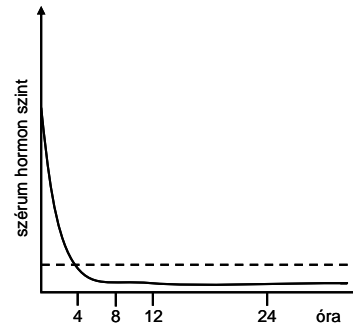
A

GnRH agonista



B

GnRH antagonistá



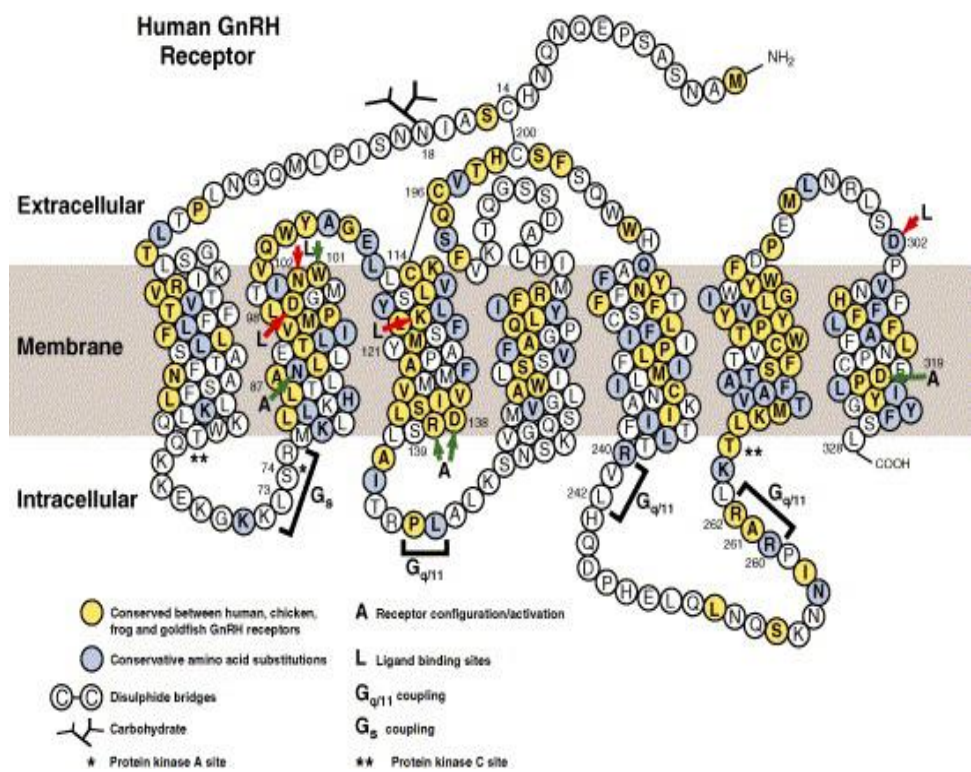
A szérúm hormon szint csökkentése a kasztrációs szint alá (kémiai kasztráció)

Tumorspecifikus célbajuttatás GnRH (LHRH) receptoron keresztül

GnRH receptorok tumorsejteken:

- > 50% emlődaganat
- ~ 100% melanoma
- > 70% petefészekrák
- > 90% prosztatatarák
- > 75% méhtestrák
- > 80% vesedaganat
- > 40% agytumor
- > 90% non-Hodgkin limfóma

tartalmaz GnRH receptorokat.



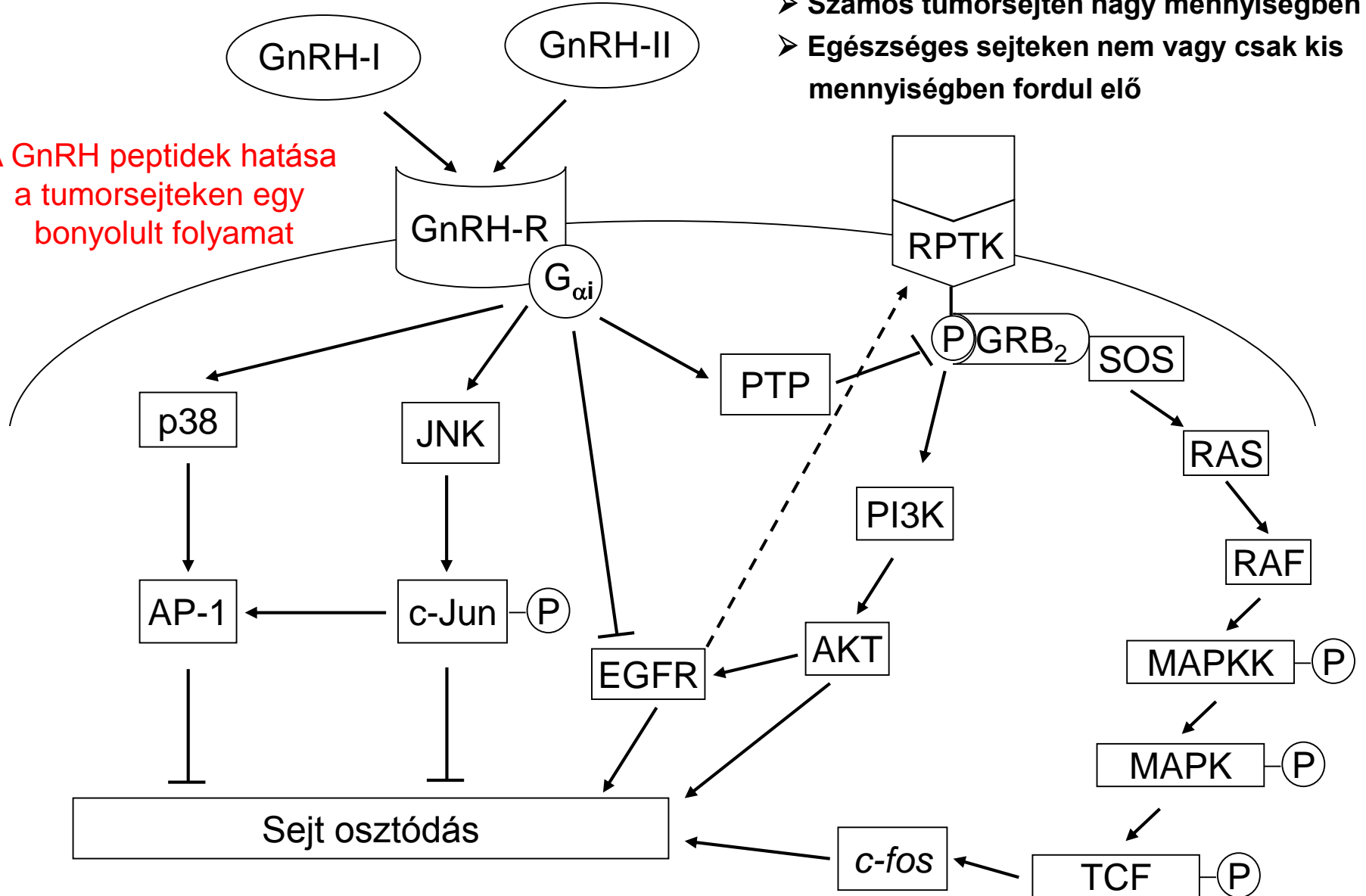
GPCR

GnRH receptorok megtalálhatók egészséges szövetekben is, különösen a szaporító szervekben, de sokkal kisebb mértékben, mint a tumorsejteken.

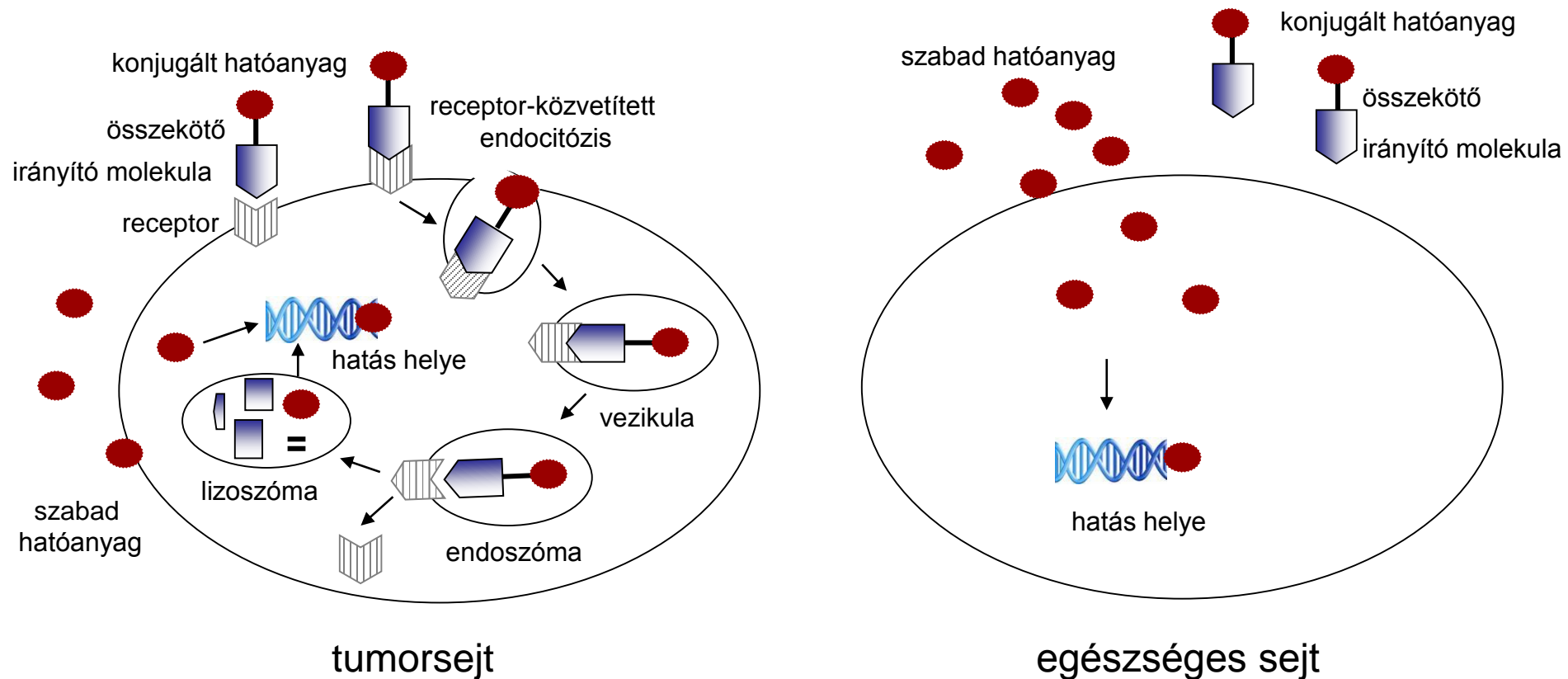
GnRH receptorok a tumorsejteken

- Számos tumorsejten nagy mennyiségben
- Egészséges sejteken nem vagy csak kis mennyiségben fordul elő

A GnRH peptidek hatása a tumorsejteken egy bonyolult folyamat



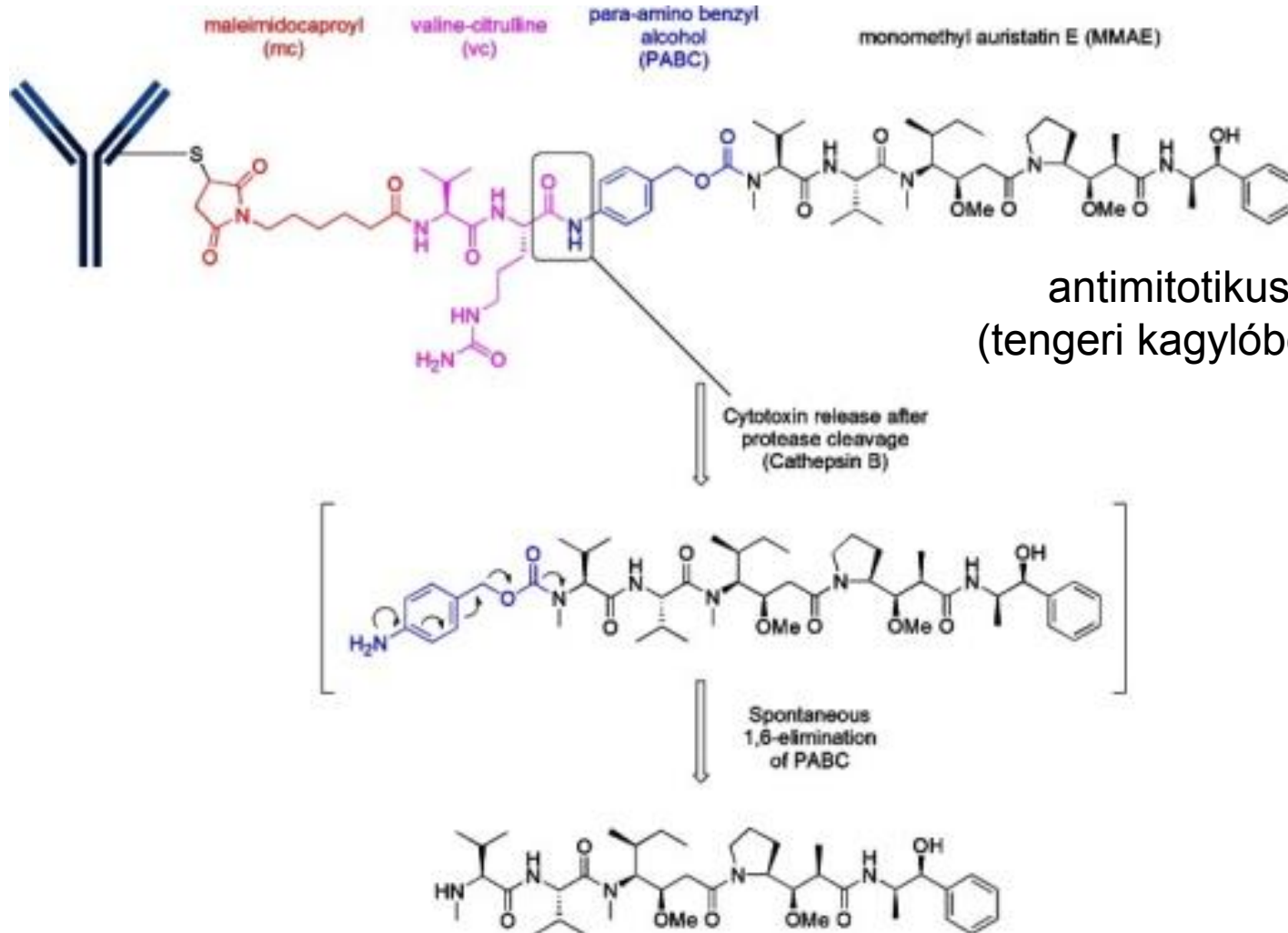
Célzott tumorterápia: szelektív hatóanyag célba juttatás irányító molekulákkal



Antibody Drug Conjugates (ADCs)

Adcetris (Seattle Genetics, Bothell, WA)

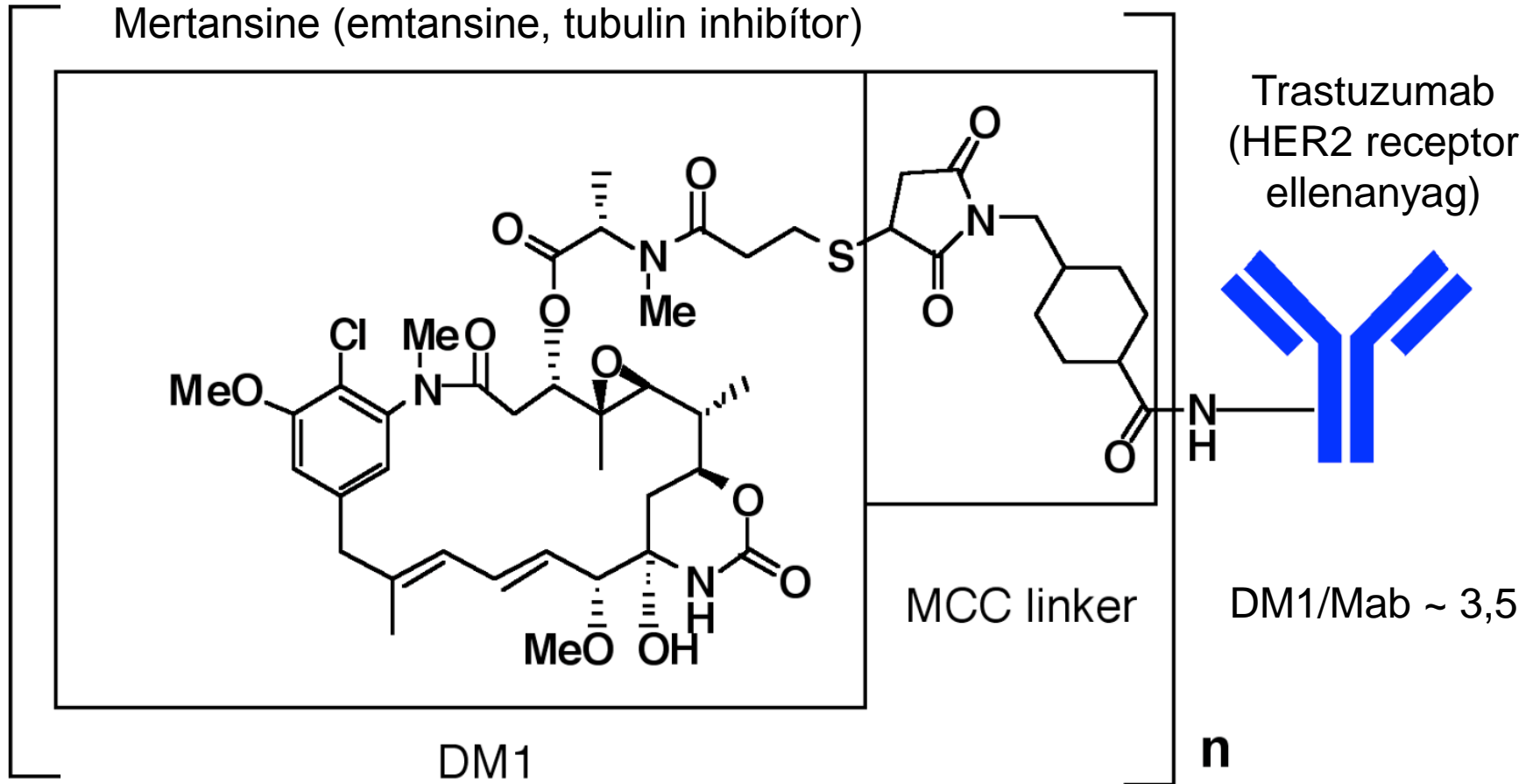
brentuximab vedotin



antimitotikus hatású
(tengeri kagylóból izolálták)

Antibody Drug Conjugates (ADCs)

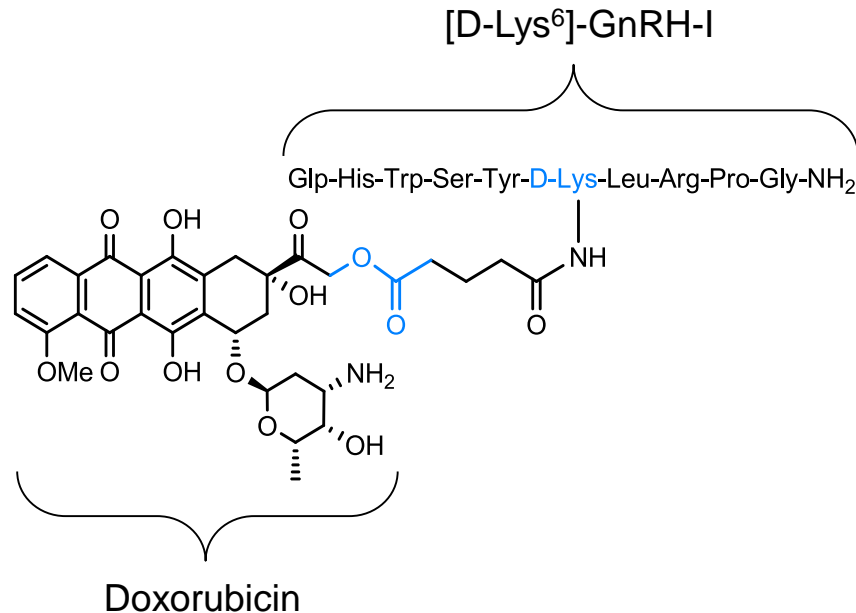
Kadcyla (Genentech, South San Francisco, CA)



4-(maleimidylmethyl) cyclohexane-1-carboxylate

Doxorubicin-[D-Lys⁶]-GnRH-I (AEZS-108, AN-152)

Zoptarelin doxorubicin (AEterna Zentaris Inc.)



- [D-Lys⁶]-GnRH-I egy GnRH-I agonist analog
- Észter-kötéssel kapcsolják a Doxorubicinhez
- **Klinikai Fázis II-ben vizsgálják, emlő, petefészek és méh daganatokra**
- **Észter-kötés gyors lebomlása humán szérumban ($t_{1/2} \sim 2$ óra) karboxil-észterázok hatására**

GnRH-III a nagy tengeri ingolából izolált GnRH analog



GnRH-I: Glp-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂

GnRH-III: Glp-His-Trp-Ser-His-Asp-Trp-Lys-Pro-Gly-NH₂

- *A GnRH receptor(ok)hoz kötődik a tumor sejteken*
- *500 – 1000-szor kisebb az endokrin hatása emlősökön, mint a humán GnRH-I*
- *Tumorelles hatását kimutatták emlő, prosztatata, méh, hasnyálmirigy, vastagbél daganat sejteken*

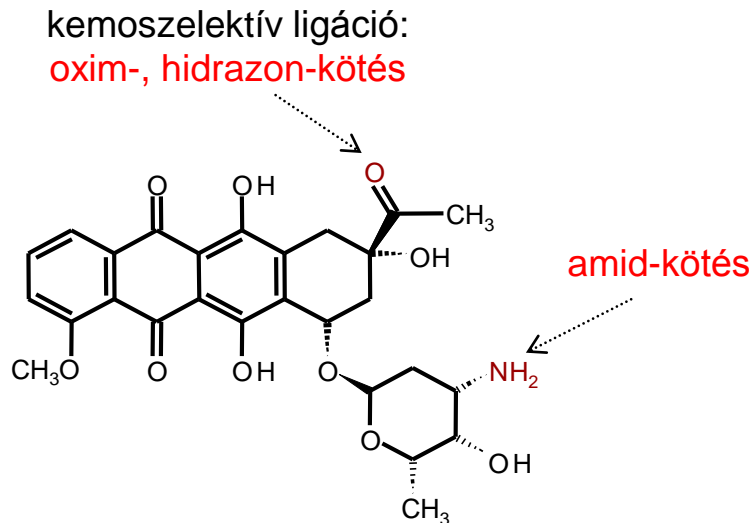
***GnRH-III: Hatásos szállító molekula lehet az irányított
tumorterápiában***

Daunorubicin-GnRH-III konjugátumok tervezése



→ a Lys⁸ ε-aminocsoportja felhasználható konjugálásra

→ a Lys⁸ bázikus oldalláncának módosítása nem eredményezi a receptor kötődés és az antiproliferatív hatás elvesztését, de tovább csökken a hormon hatása



Daunorubicin (Daunomicin)

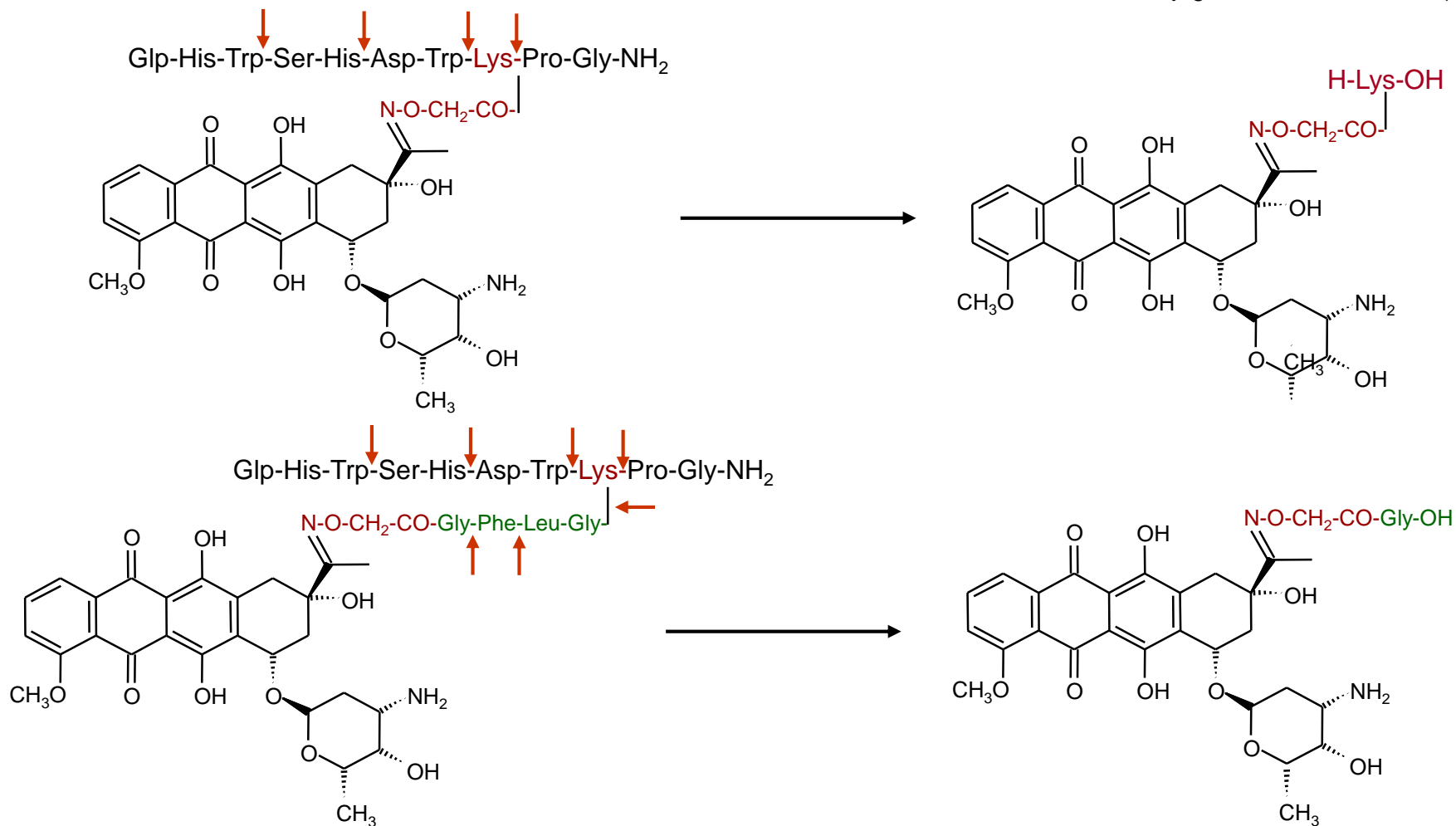
- antraciklin antibiotikum, a rák gyógyításában alkalmazott szer (e.g., leukémia, neuroblastoma)
- DNA interkaláció; topoizomeráz II inhibitor

Toxikus mellékhatások:

- emésztőrendszer, vese, máj, bőr toxicitás, stb.
- immunszupresszió, mieloszupresszió
- kardiotoxicitás

Az oxim-kötést tartalmazó Dau-GnRH-III konjugátumok lebomlása Katepszin B enzim hatására

Szabó, I., et al. Bioconjug. Chem., 20, 656-665 (2009)



Citosztatikus hatás (IC₅₀ μM)

MCF-7 (humán emlő):

7,8 ± 2,1

MCF-7 (humán emlő):

3,9 ± 1,2

HT-29 (humán vastagbél):

17,9 ± 4,0

HT-29 (humán vastagbél):

22,5 ± 1,7

Daunorubicin és daunorubicint tartalmazó metabolitok kötődése csirke eritrocita DNS-hez

Anyag	K (x 10⁵) (M⁻¹)	n
Dau	11,70	2,5
Dau=Aoa-OH	2,21	3,8
H-Lys(Dau=Aoa)-OH	6,80	3,0
Dau=Aoa-Gly-OH	6,74	3,5
Dau=Aoa-Arg-OH	6,78	3,2
Dau=Aoa-Tyr-OH	4,40	3,5
Dau=Aoa-Leu-OH	3,23	3,6
GnRH-III(Dau=Aoa)	0,83	4,2

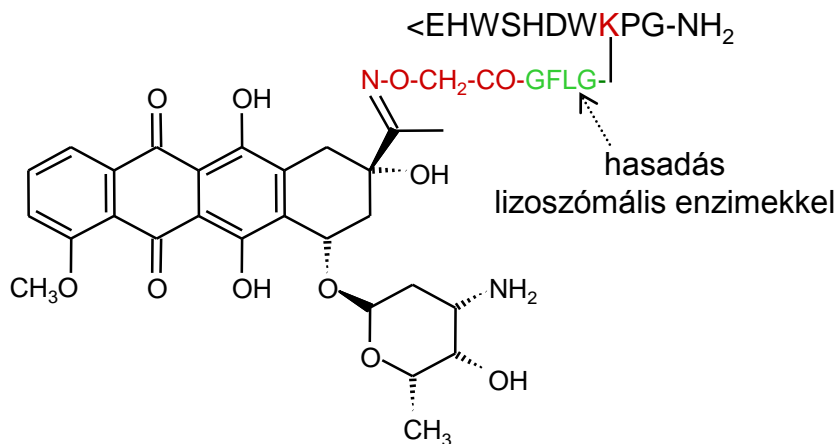
K: kötődési állandó; n: kizárási paraméter

Dau – COOH közelsége gátolja a kötődést

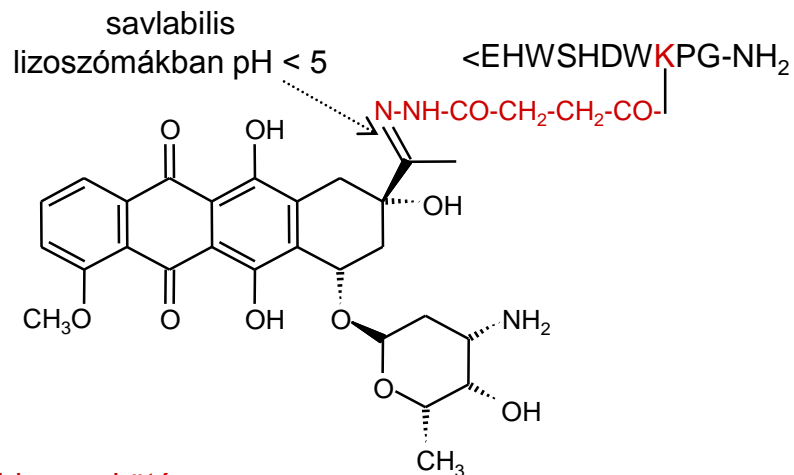
Bázisos aminosav (esetleg ikerionos szerkezet miatt) segíti a kötődést

Nagy térkitöltésű oldalláncot tartalmazó aminosav gátolja a kötődést

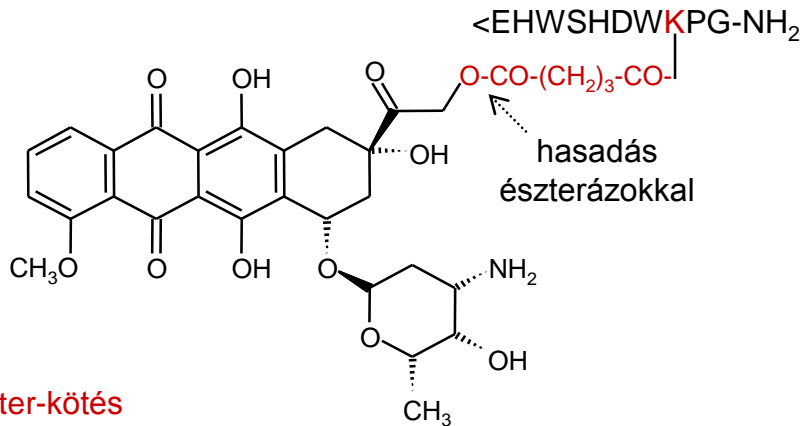
Antraciklinek konjugálása GnRH-III hormon peptidhez



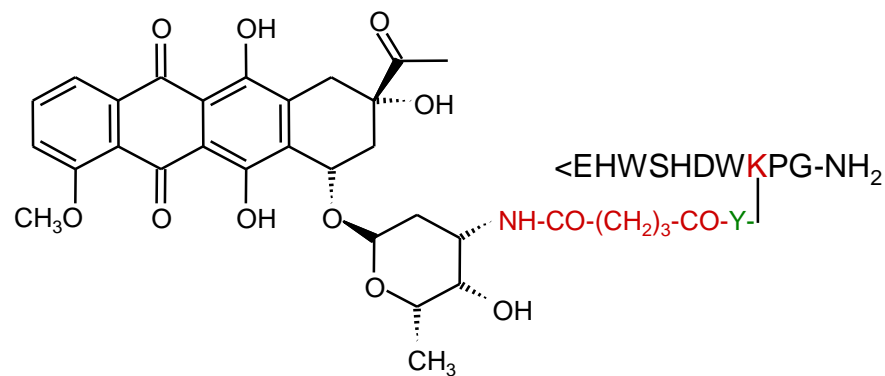
oxim-kötés



hidrazon-kötés

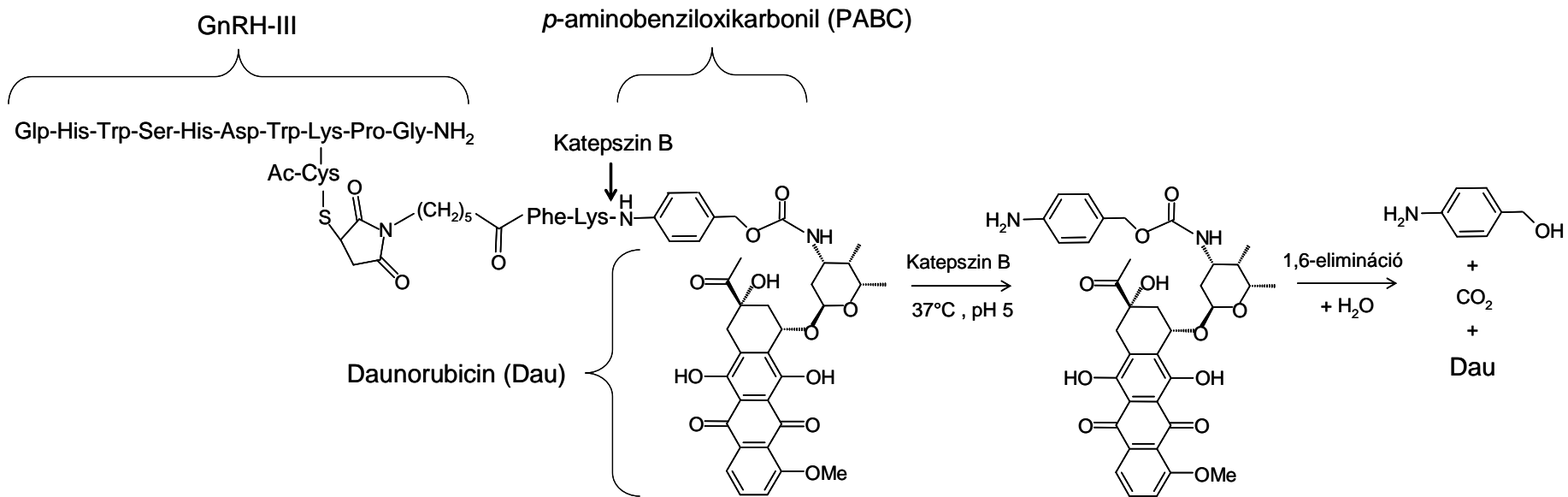


észter-kötés



amid-kötés

PABC spacer tartalmazó konjugátum lebomlása Katepszin B enzim hatására



A szabad Dau és hatóanyag - GnRH-III konjugátumok in vitro citosztatikus hatása MCF-7 and HT-29 tumorsejtvonalakon

Vegyület	Citosztázis (MCF-7) IC₅₀ (µM)	Citosztázis (HT-29) IC₅₀ (µM)
Daunorubicin	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,2
Dau-GnRH-III (hidrazon)	0,5 ± 0,2	2,4 ± 0,5
Dau-PABC-GnRH-III	0,4 ± 0,0	1,7 ± 0,2
Dox-GnRH-III (észter)	0,1 ± 0,1	2,4 ± 0,2
Dox-[D-⁶Lys]-GnRH-I (észter)	0,2 ± 0,1	1,9 ± 0,3
Dau-GnRH-III (amid)	> 100	> 100



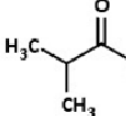
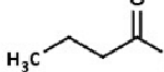
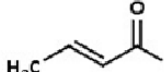
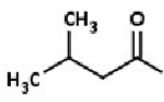
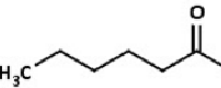

Az *in vitro* citosztatikus hatást (IC₅₀ értékek) MTT teszttel mértük.

MTT = 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid

Mező, G. et al. (2008) Curr. Med. Chem., 15(23):2366-2379;
Szabó, I et al. (2009) Bioconjug. Chem., 20(4):656-665;
Orbán, E. et al. (2010), Amino Acids, 41(2), 469-483;
Schlage, P. et al. (2011) J. Control. Release 156(2), 170–178.

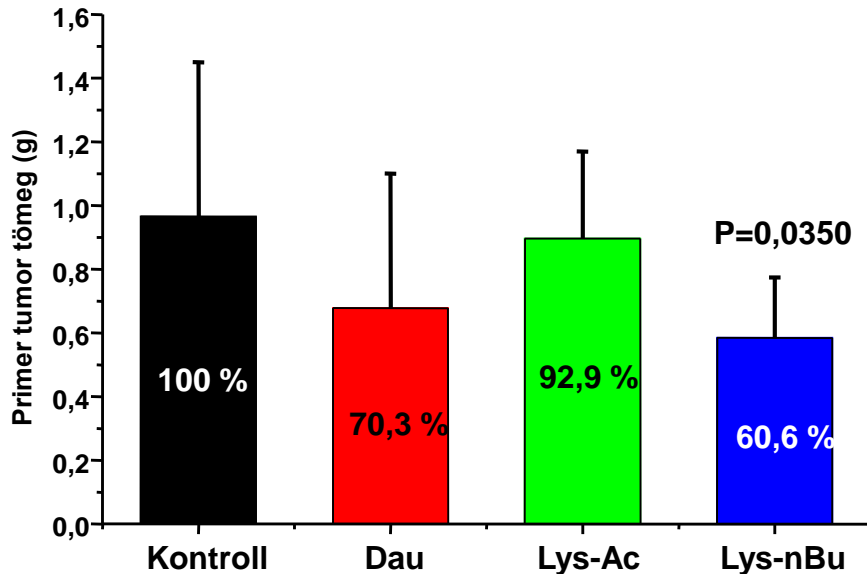
Daunorubicin-GnRH-III biokonjugátumok rövidszénláncú zsírsavakkal

Glp-His-Trp-Lys(X)-His-Asp-Trp-Lys(Dau=Aoa)-Pro-Gly-NH₂

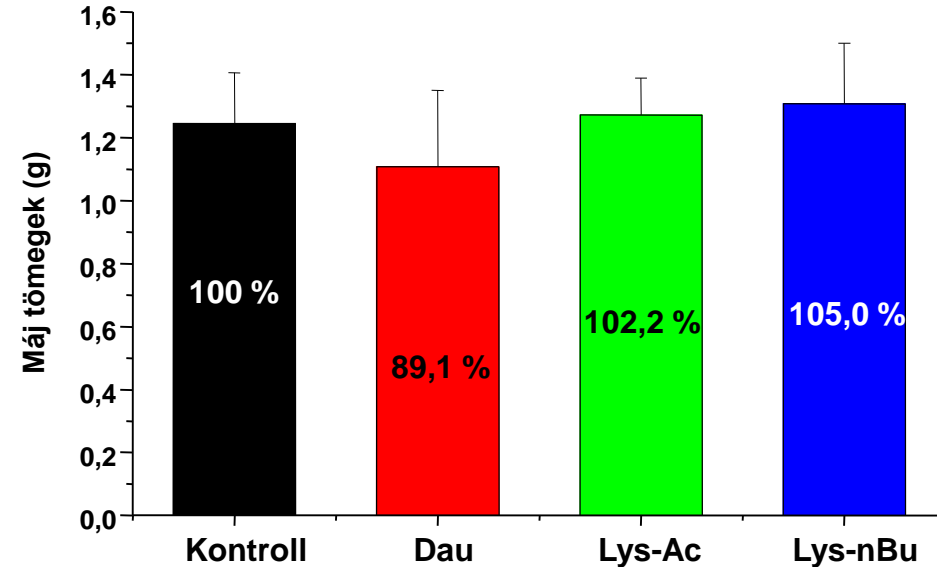
X=		Ac	acetil
		Pr	propionil
		iBu	izo-butiril
		nBu	butiril
		CA	krotonil
		iVA	izo-valeril
		Hex	hexanoil
		Myr	mirisztoil

Dau-GnRH-III konjugátumok antitumor hatása orthotopikus HT-29 vastagbél modellen

Tumorok tömege a terminálás napján (50. nap)



Máj tömegek a terminálás napján (50. nap)



Daunorubicin: heti egy alkalommal (7x1 mg/ttkg)

Konjugátumok: heti két alkalommal (5x15 mg Dau-tartalom/ttkg, 8x 7,5 mg/ttkg)

Proliferációs index: konjugátumok (15%-kal csökken), Dau (nincs változás)

Vaszkularizáció: konjugátumok (30-40%-kal csökken), Dau (12%-kal nő)

Metasztázis gátlás: nincs

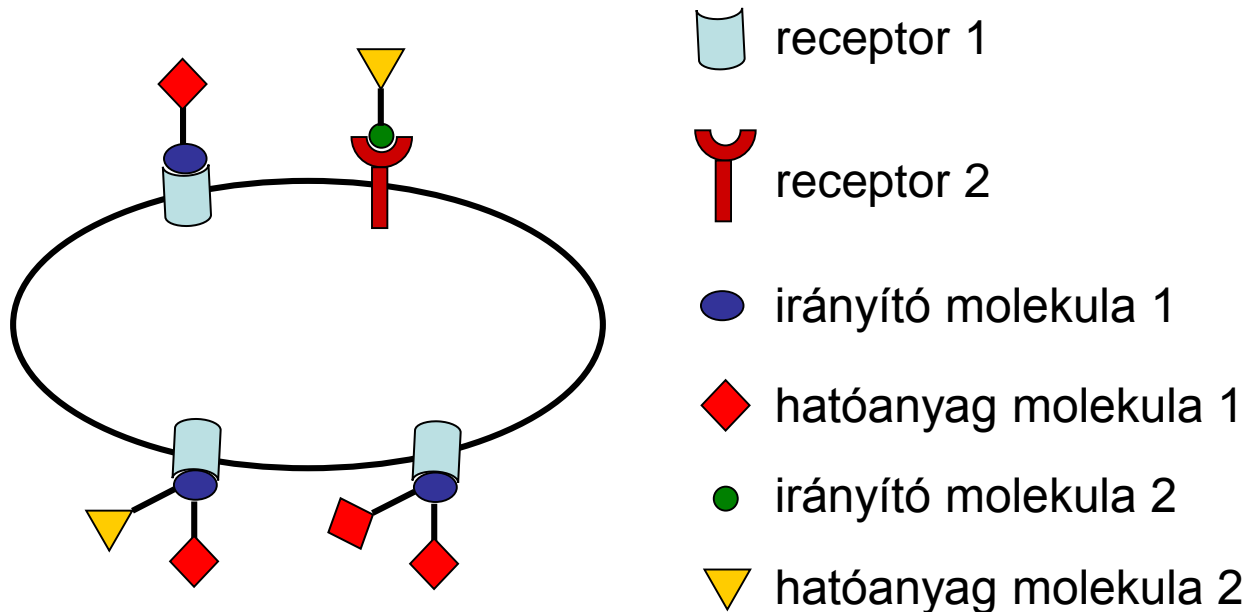
Hogyan növelhető a hatóanyag – peptid konjugátumok hatása?

Korlátok:

- A receptorok száma a tumorsejteken limitált.
- Ezért a biokonjugátumok mennyiségének növelése önmagában nem megoldás.

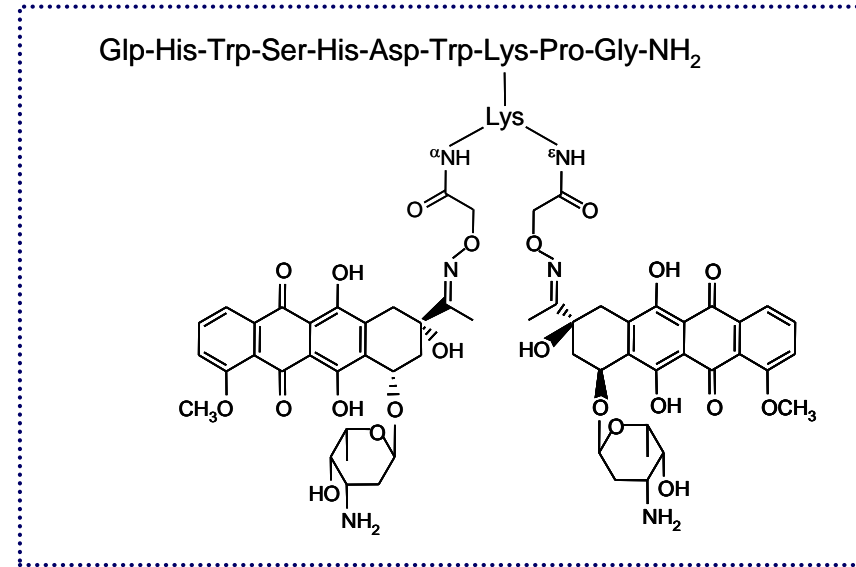
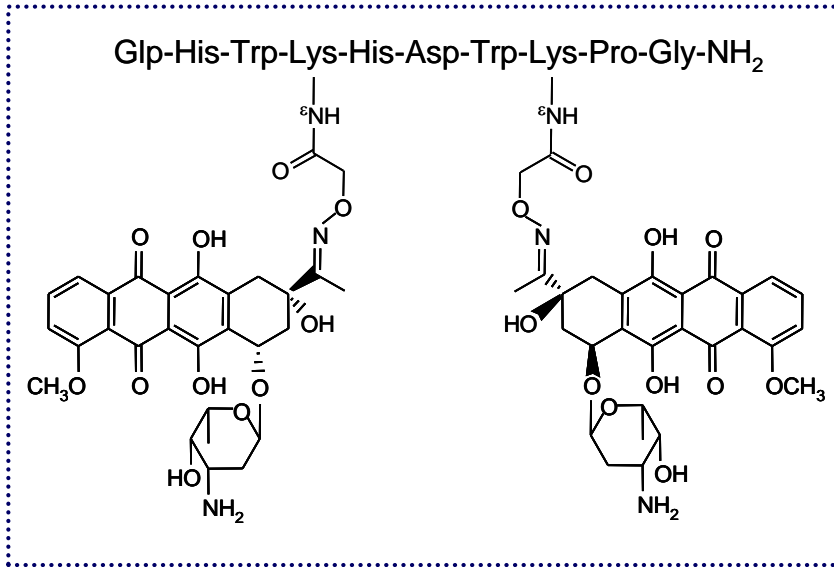
Lehetséges megoldások:

- Azonos vagy különböző hatóanyagok kapcsolása egy irányító molekulához.
- Több különböző receptoron keresztül történő sejtbe juttatás két vagy több hatóanyag – irányító molekula konstrukcióval.



Biokonjugátum tervezés

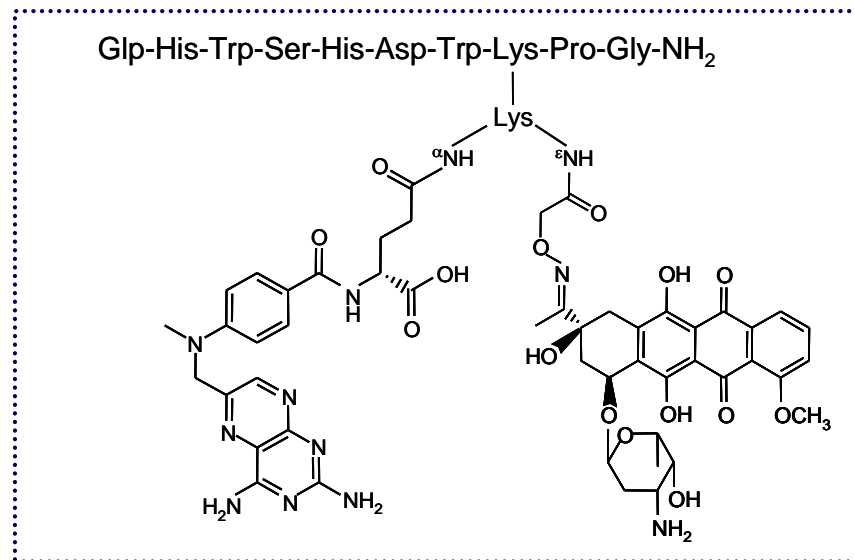
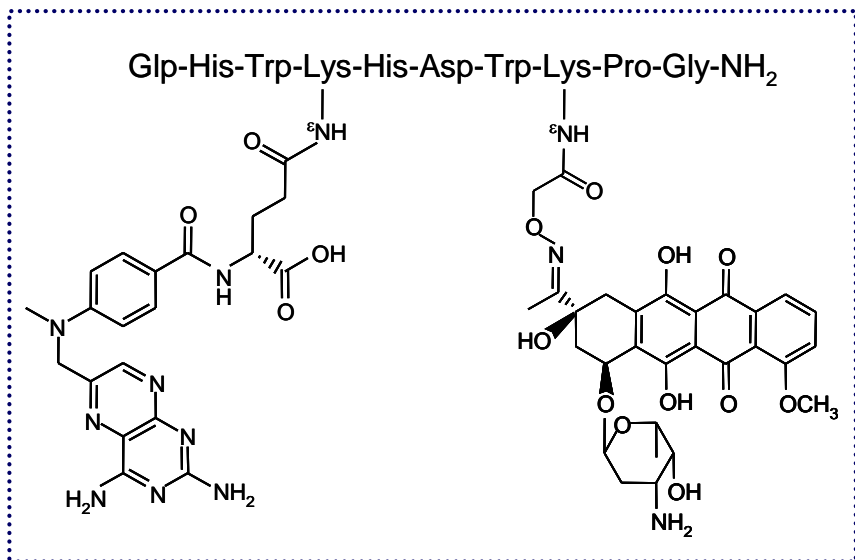
➔ biokonjugátumok két azonos tumorellenes hatóanyaggal



Anyagok	MCF-7 IC ₅₀ [μM]	HT-29 IC ₅₀ [μM]	LNCaP IC ₅₀ [μM]
Daunorubicin	0,4 ± 0,1	0,2 ± 0,2	0,1 ± 0,1
GnRH-III[^{4,8} Lys(Dau=Aoa)]	2,9 ± 0,9	6,8 ± 1,0	4,9 ± 0,3
GnRH-III[⁸ Lys(Dau=Aoa-Lys(Dau=Aoa))]	3,0 ± 0,4	5,6 ± 2,0	3,8 ± 1,6
GnRH-III[⁸ Lys(Dau=Aoa)]	6,7 ± 1,9	29,9 ± 0,6	15,2 ± 2,4

Biokonjugátum tervezés

➔ biokonjugátumok két különböző tumorellenes hatóanyaggal



Anyagok	MCF-7 IC ₅₀ [μM]	LNCaP IC ₅₀ [μM]	HT-29 IC ₅₀ [μM]
Daunorubicin	0,4 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,2
Methotrexate	n,d,	0,3 ± 0,2	1,4 ± 0,6
GnRH-III[⁴ Lys(MTX), ⁸ Lys(Ac)]	> 50	> 50	> 50
GnRH-III[⁴ Lys(MTX), ⁸ Lys(Dau=Aoa)]	5,8 ± 1,1	28,8 ± 4,7	3,6 ± 1,5
GnRH-III[⁸ Lys(MTX-Lys(Dau=Aoa))]	5,4 ± 0,7	11,3 ± 0,5	5,6 ± 3,0
GnRH-III[⁸ Lys(Dau=Aoa)]	6,7 ± 1,9	15,2 ± 2,4	29,9 ± 0,6

Horizon 2020 - MAGICBULLET



MSCA-ITN-2014-ETN:
Marie Skłodowska-Curie
Innovative Training Networks (ITN-ETN)
<https://www.uni-bielefeld.de/chemie/oc3sewald/magicbullet/>



ELTE, Országos Onkológiai Intézet

Univeristy of Helsinki
Bielefeld
Cologne
Milan
Como

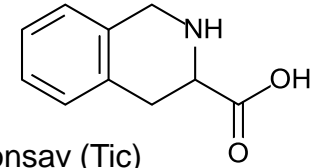
Bayer, Heidelberg Pharma, Exiris,
Italpharmaco,



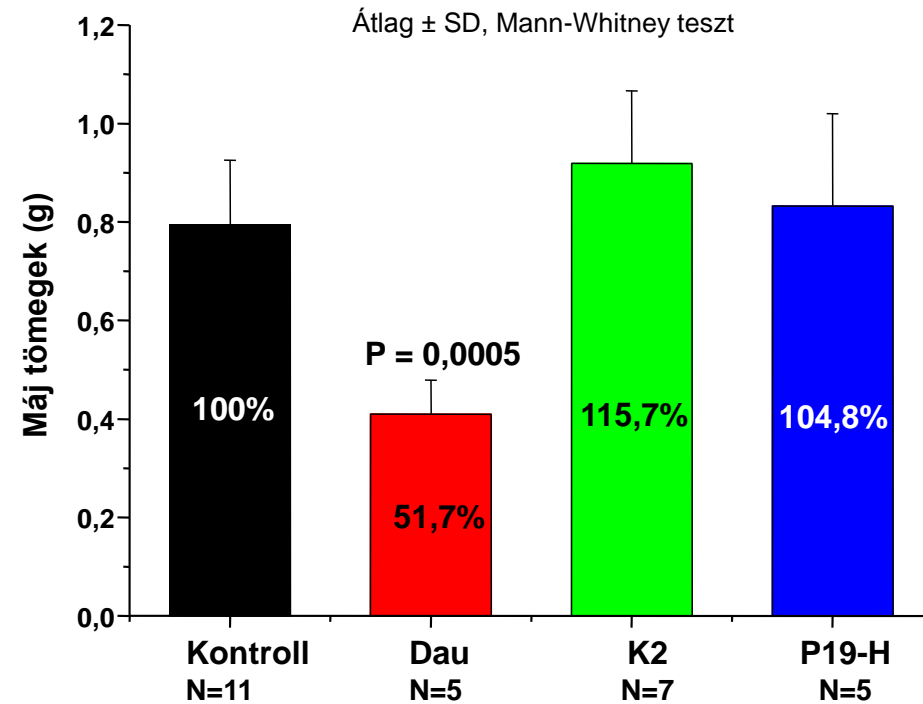
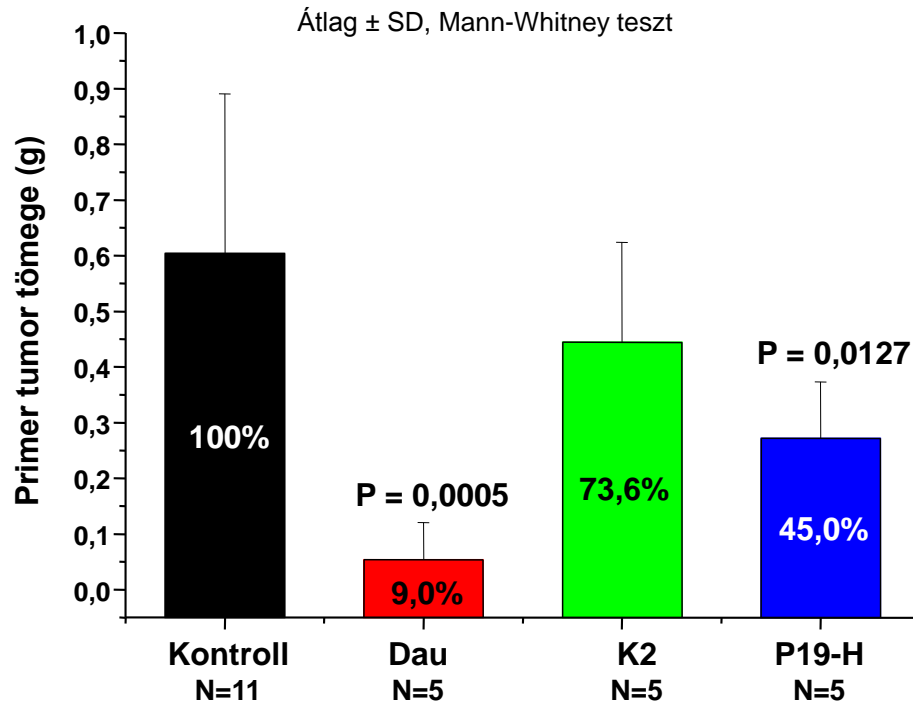
Új hatékonyabb GnRH-III – daunomicin konjugátum

K2: Glp-His-Trp-Lys(Bu)-His-Asp-Trp-Lys(Dau=Aoa)-Pro-Gly-NH₂

P19-H: Glp-D-Tic-Lys(Bu)-His-Asp-Trp-Lys(Dau=Aoa)-Pro-Gly-NH₂



1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-3-karbonsav (Tic)



Terminálás a tumor transzplantációt követő 34. napon

A Dau csoportot előbb - a 30. napon - kellett terminálni

Konzorcium az NVKP_16-1-2016-0036 pályázat megvalósítására



Mező Gábor
MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

1 019 321 884 Ft
támogatás



Csámpai Antal
ELTE Kémiai Intézet



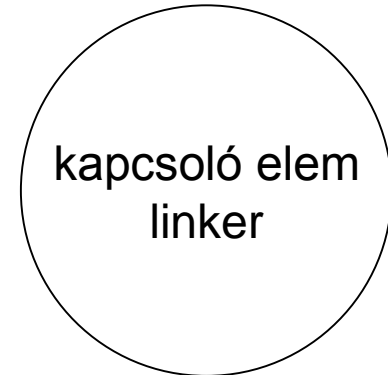
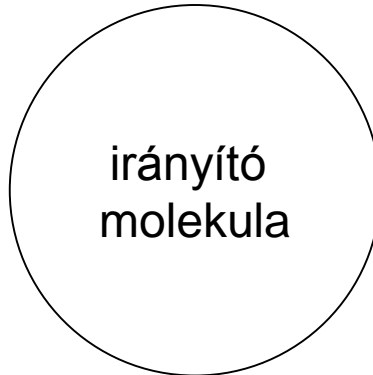
Kőhidai László
Semmelweis Egyetem



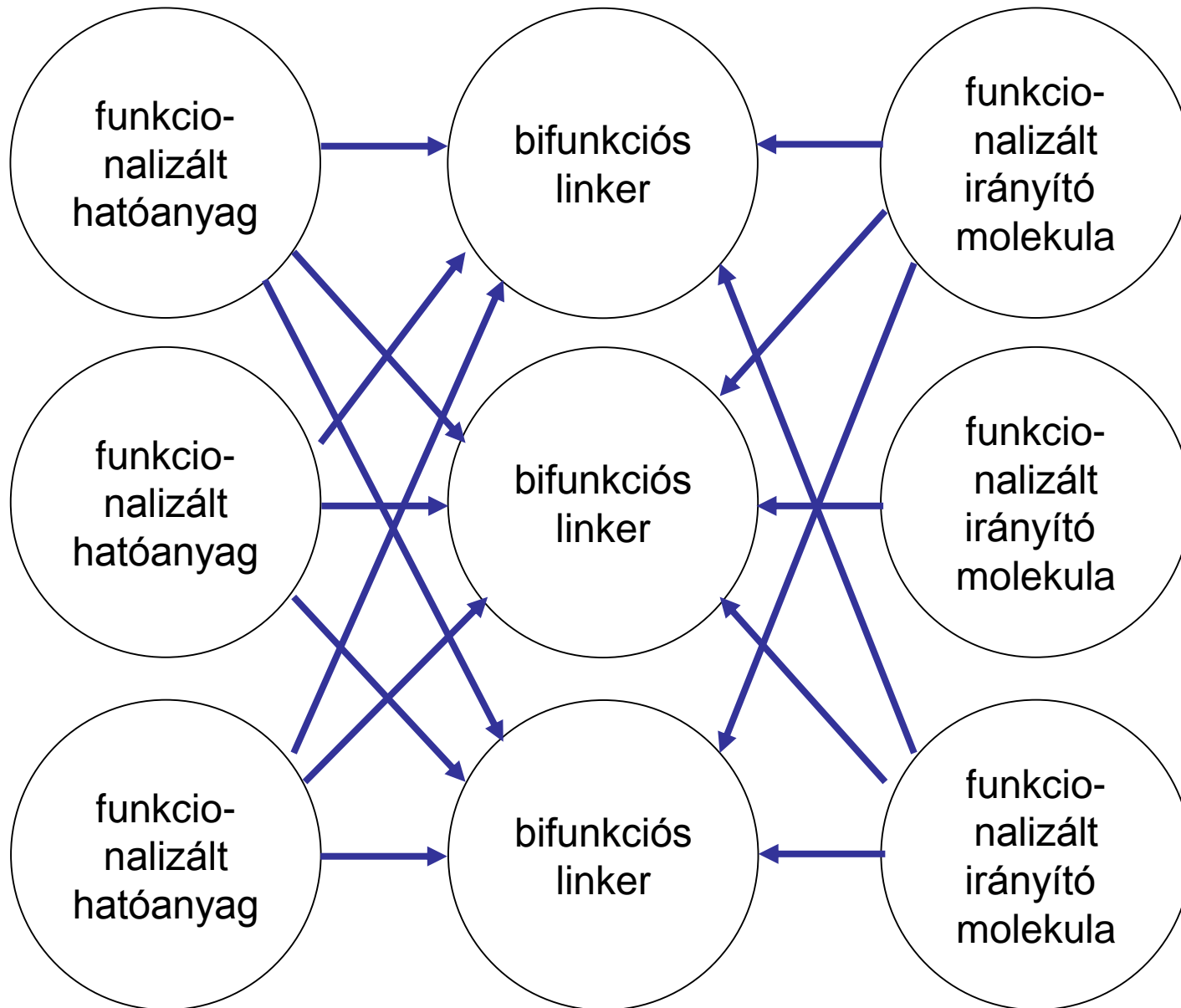
Bertók Béla
ComInnex Zrt

A projekt célja

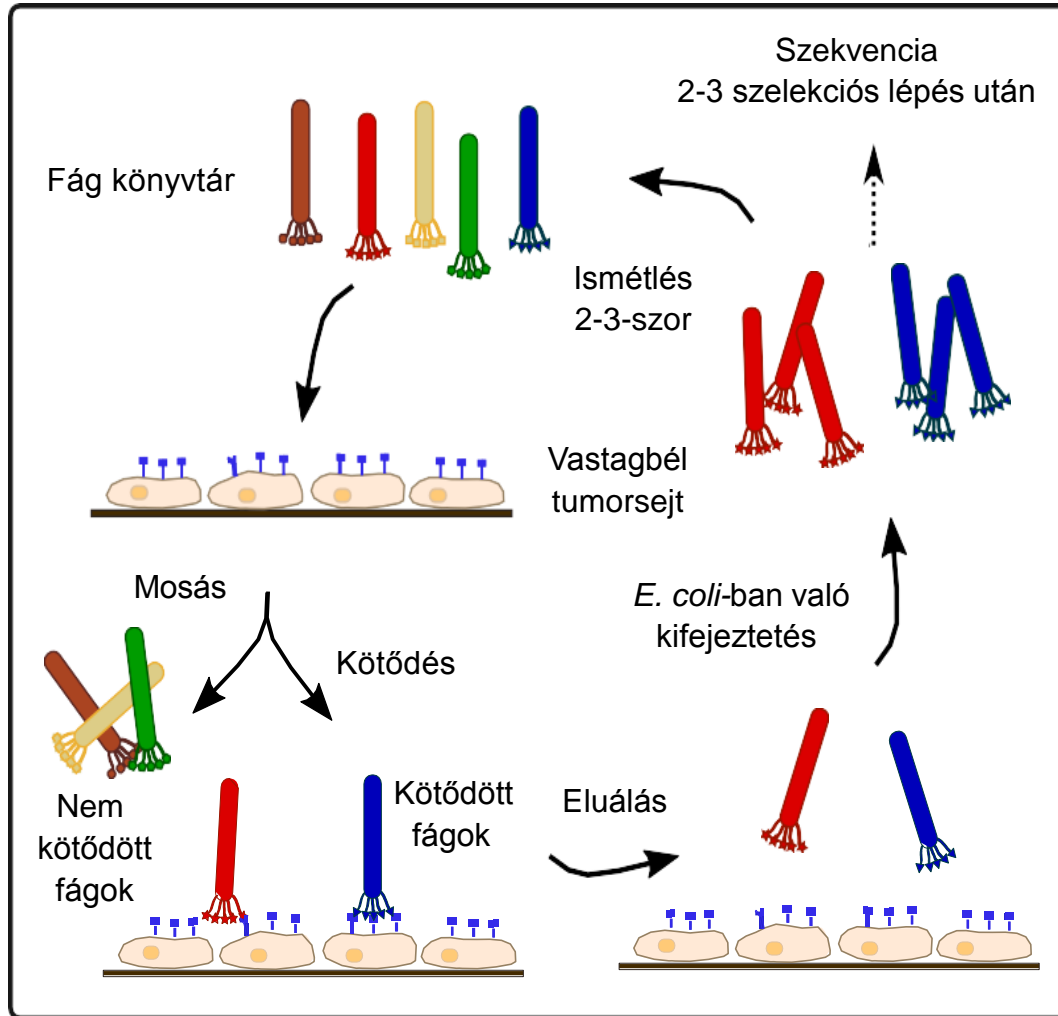
- Kiemelkedő halálozási kockázattal járó betegségek gyógyításának eredményességét lényegesen javító nemzeti program
- Hazánk versenyképességének szempontjából *stratégiai jelentőségű kutatás-fejlesztési és innovációs* tevékenységeket, illetve az azok keretében *jelentős szellemi hozzáadott értéket tartalmazó piacképes termékek, szolgáltatások, technológiák létrehozását* támogatja
- Célzott tumorterápia



Vegyülettárak, amelyek számos, nagy variációs lehetőséget tartalmazó modult tartalmaznak és alkalmasak személyre szabott, illetve kombinációs célzott tumorterápiára



Vastagbél tumorsejthez (HT-29) kötődő peptidek kiválasztása fág-bemutató technikával



VHLGYAT
kiválasztott peptid

Dau=Aoa-VHLGYAT-NH₂

Dau=Aoa-LRRY-VHLGYAT-NH₂

Dau=Aoa-GFLG-VHLGYAT-NH₂

Dau: daunomicin

Aoa: aminooxiacetil

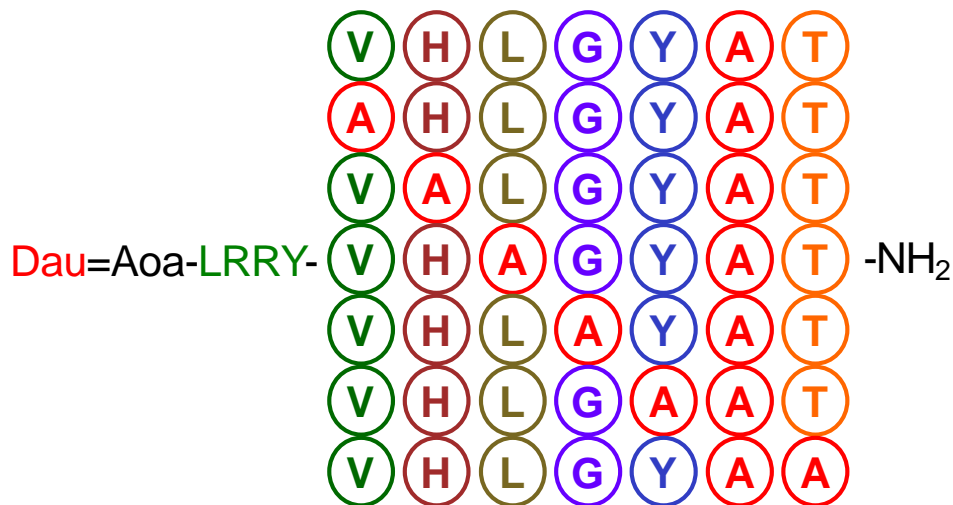
GFLG, LRRY:

Katepszin B enzim

által hasítható szekvenciák

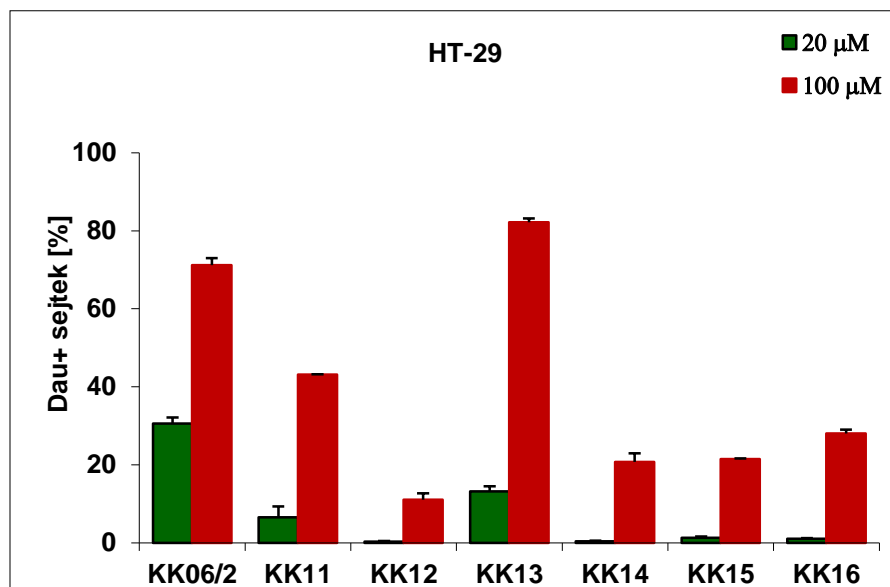
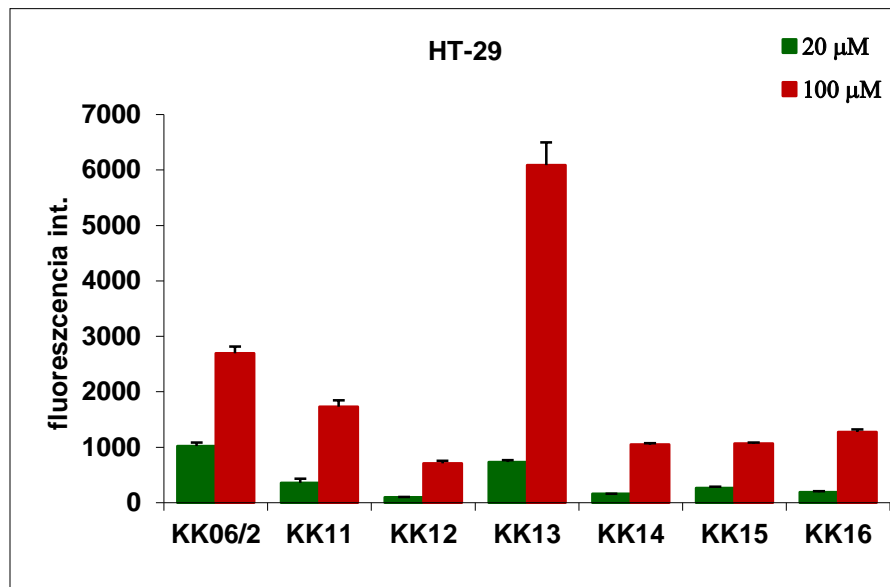
10¹¹ fág klón felhasználásával, 50 kiválasztott, amelyek kevés és csak dipeptid szakasz homológiát mutattak

Hatékonyabb konjugátum kiválasztása Ala-szken segítségével



Kód	Konjugátum	Citosztázis (IC ₅₀ (μM)) (24 órás kezelés + 48 óra)
KK06/2	Dau=Aoa-LRRY-VHLYGAT-NH ₂	50,5 ± 5,5
KK11	Dau=Aoa-LRRY-VHLYG A -NH ₂	60,9 ± 3,1
KK12	Dau=Aoa-LRRY-VHLY G AAT-NH ₂	> 100
KK13	Dau=Aoa-LRRY-VHLY A YAT-NH ₂	14,0 ± 1,5
KK14	Dau=Aoa-LRRY-VH A GYAT-NH ₂	> 100
KK15	Dau=Aoa-LRRY-V A LGYAT-NH ₂	26,8 ± 0,4
KK16	Dau=Aoa-LRRY- A HLYGAT-NH ₂	> 100

Konjugátumok sejt felvételének tanulmányozása áramlási citométerrel (3 órás kezelés)



Konjugátumok sejt felvételének vizsgálata fluoreszcens mikroszkóppal

KK06/2 15 perc

KK13 15 perc

c=20 μ M

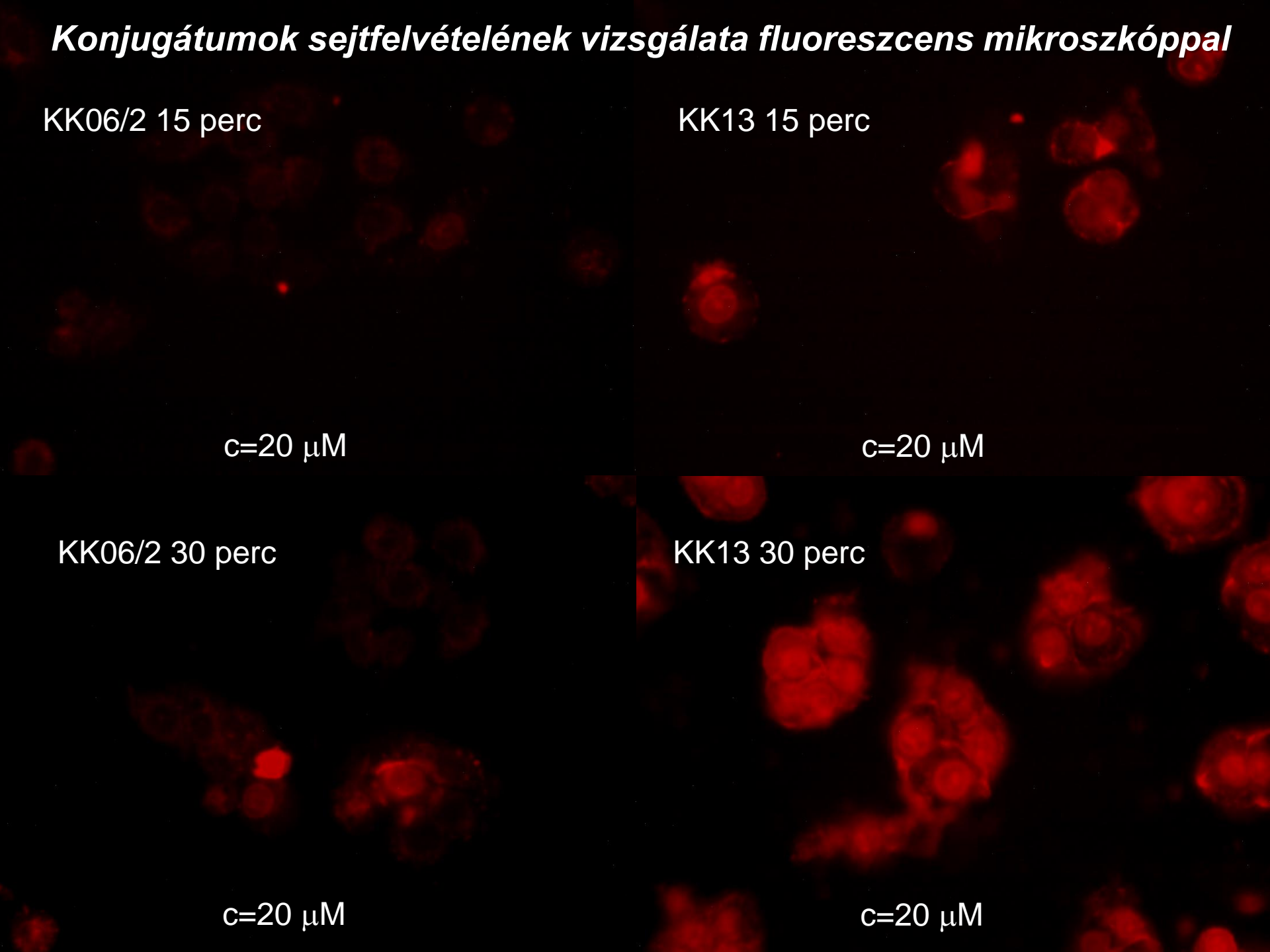
c=20 μ M

KK06/2 30 perc

KK13 30 perc

c=20 μ M

c=20 μ M



További módosítások a 4. pozícióban a hatás fokozása érdekében



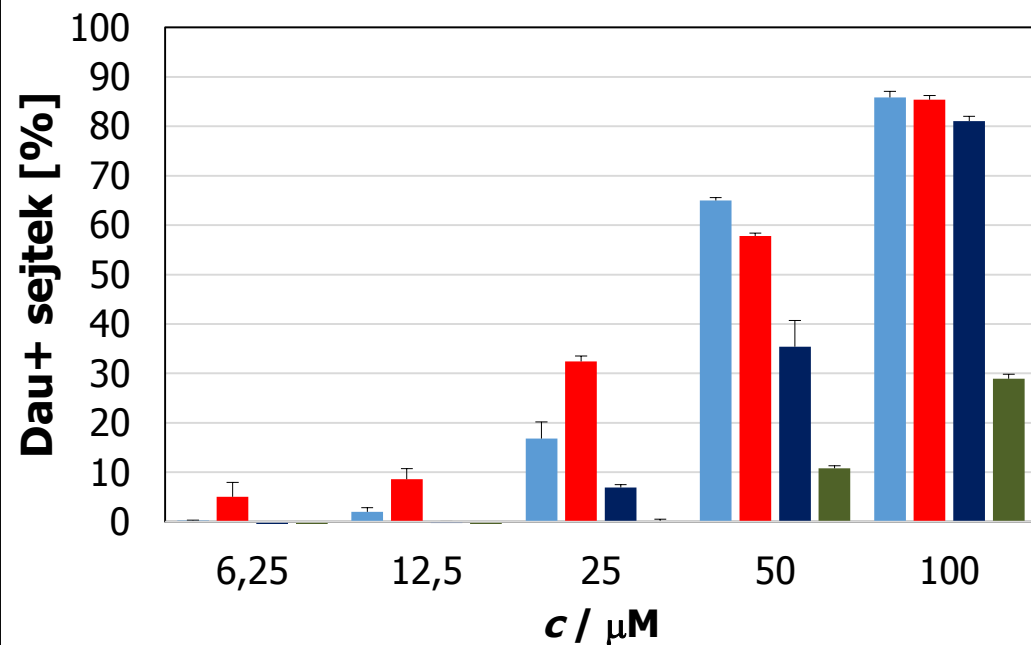
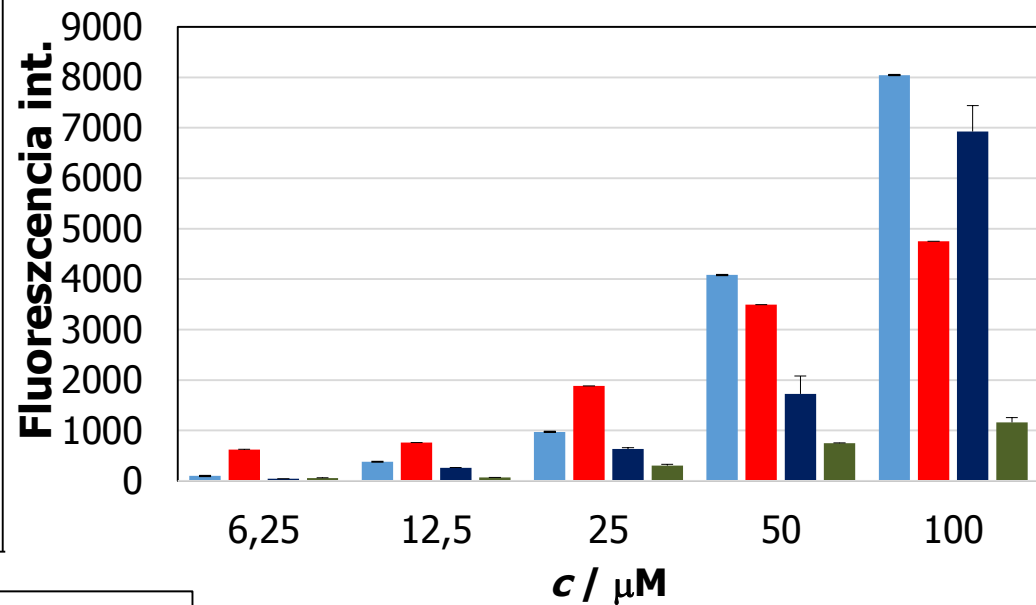
In vitro citosztázis

Konjugátum	Citosztázis* 24 óra (IC ₅₀ ± SD; μM)
Dau=Aoa-LRRY-VH ^L GYAT-NH ₂	39,4 ± 5,9
Dau=Aoa-LRRY-VH ^L A ^R YAT-NH ₂	27,9 ± 6,4
Dau=Aoa-LRRY-VH ^L K ^R YAT-NH ₂	50,3 ± 3,0
Dau=Aoa-LRRY-VH ^L E ^R YAT-NH ₂	29,5 ± 6,2
Dau=Aoa-LRRY-VH ^L L ^R YAT-NH ₂	7,5 ± 3,5
Dau=Aoa-LRRY-VH ^L F ^R YAT-NH ₂	6,6 ± 2,9
Dau=Aoa-LRRY-VH ^L S ^R YAT-NH ₂	24,8 ± 7,4
Dau=Aoa-LRRY-VH ^L T ^R YAT-NH ₂	21,7 ± 6,5
Dau=Aoa-LRRY-VH ^L N ^R YAT-NH ₂	28,0 ± 19,4
Dau=Aoa-LRRY-VH ^L P ^R YAT-NH ₂	>50

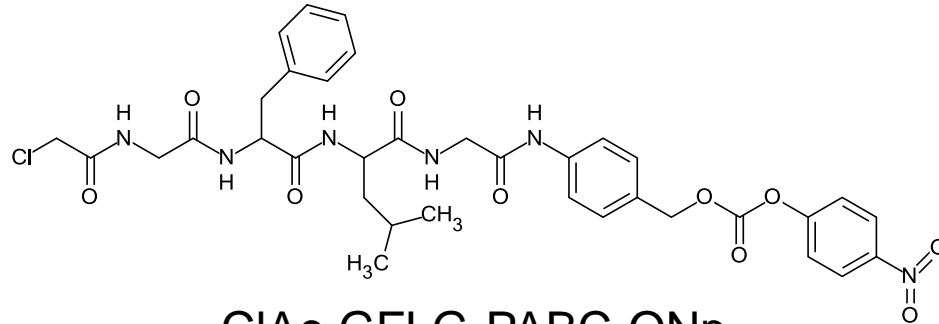
F ≅ L > T ≥ S ≅ A ≅ N ≅ E > G > K > P

In vitro sejtbejutási vizsgálatok

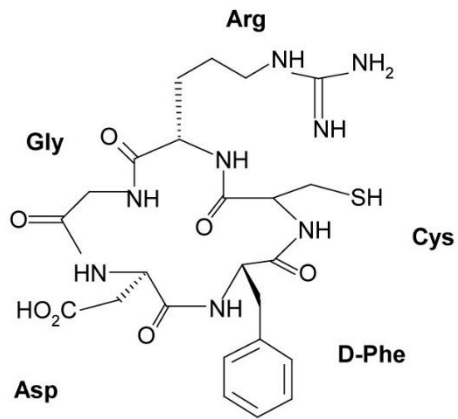
- Dau=Aoa-LRRY-VHLA_YAT-NH₂
- Dau=Aoa-LRRY-VHLF_YAT-NH₂
- Dau=Aoa-LRRY-VHLS_YAT-NH₂
- Dau=Aoa-LRRY-VHLP_YAT-NH₂



„Egy üst” reakcióban kialakított konjugátum

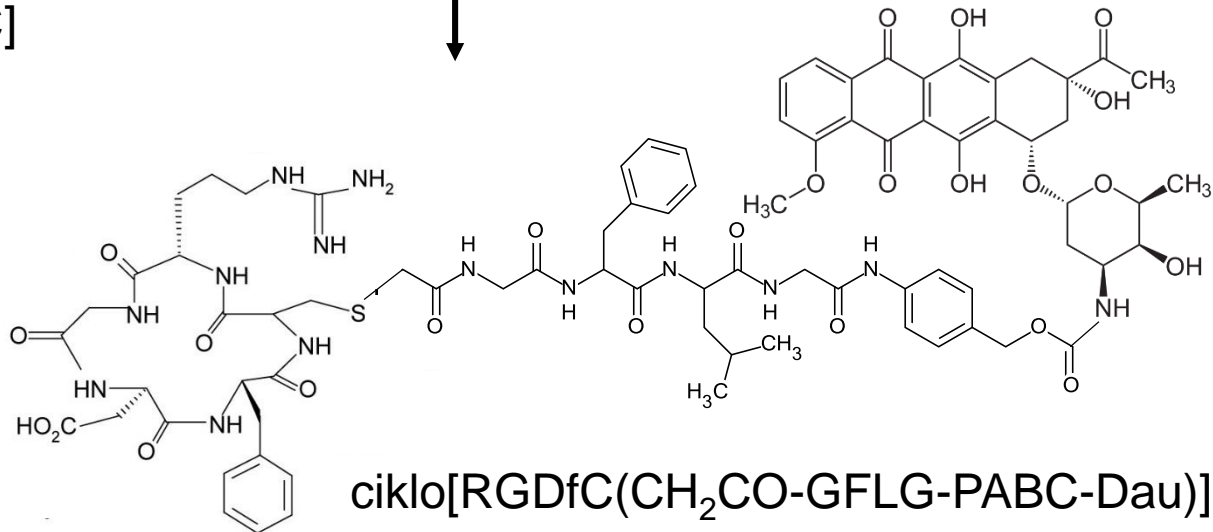
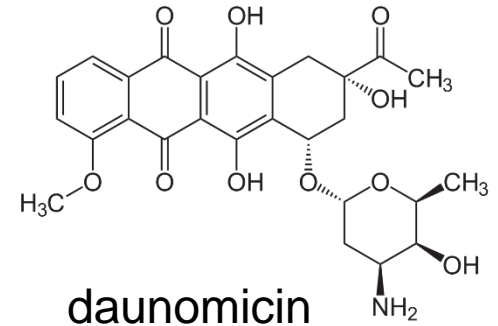


CIAC-GFLG-PABC-ONp



ciklo[RGDfC]

DMF - 0,1 M Tris puffer
8:2 (V/V)
pH 8, szobahő, 5 óra



ciklo[RGDfC(CH₂CO-GFLG-PABC-Dau)]

Támogatók



NK 77485

K 104045

K 119552



MSCA-ITN-2014-ETN:
Marie Skłodowska-Curie
Innovative Training Networks (ITN-ETN)



NVKP_16-1-2016-0036



MEDINPROT

Szinergia program
Műszer pályázat



Köszönöm a figyelmet!