

# Transzlációs kutatások az ipari gyógyszerfejlesztés szolgálatában

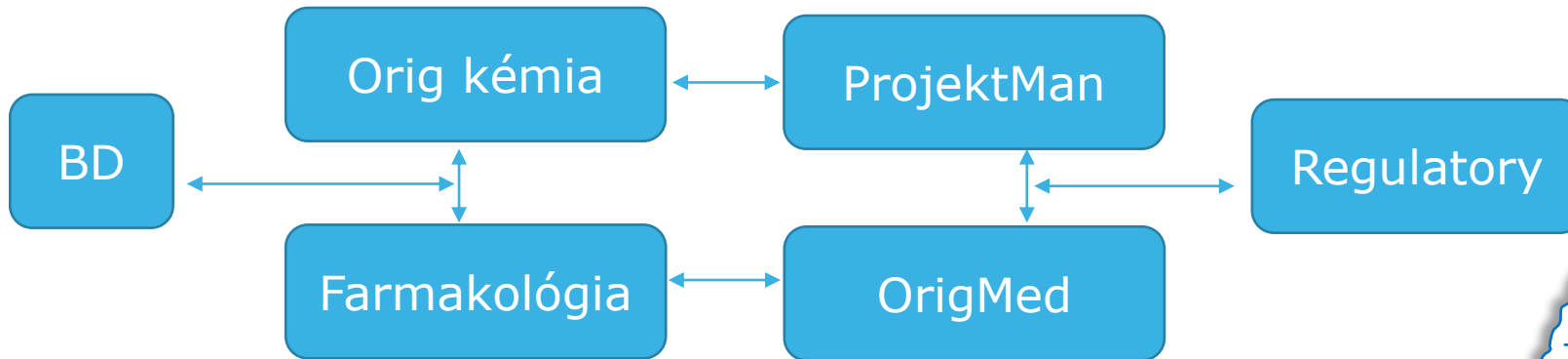
Lendvai Balázs

**Innovációs Nap**

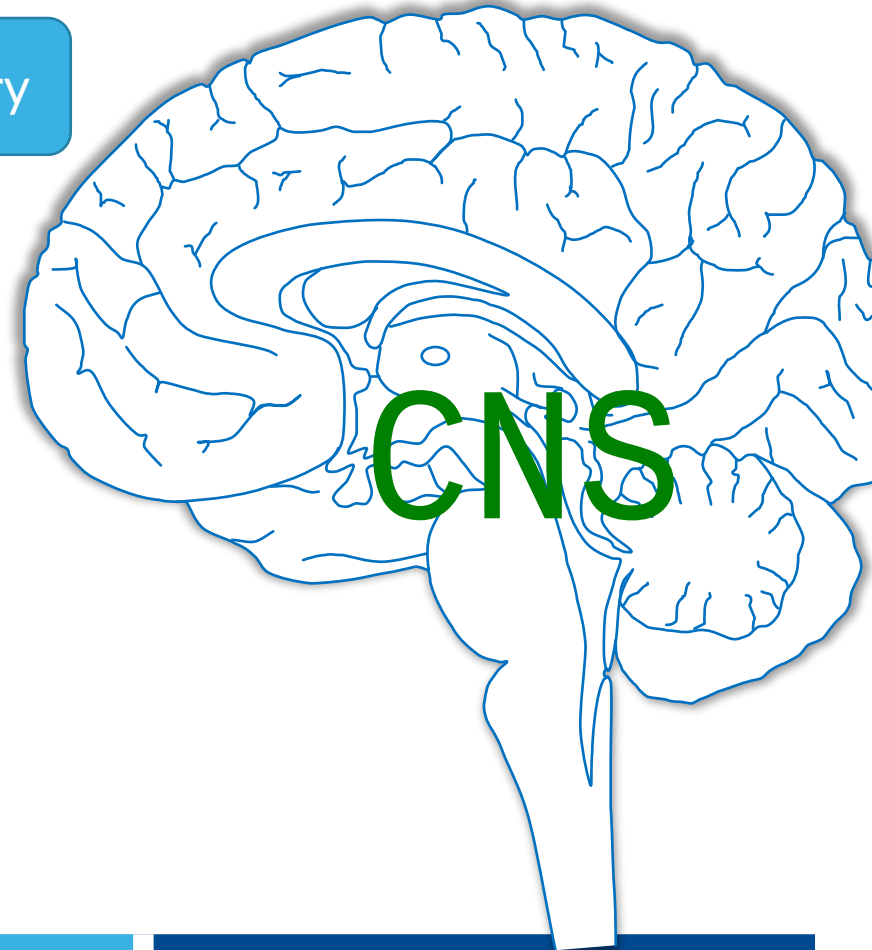
**Semmelweis Egyetem – Richter Gedeon Nyrt.**

*2022. november 21.*

# Original CNS Research at Gedeon Richter

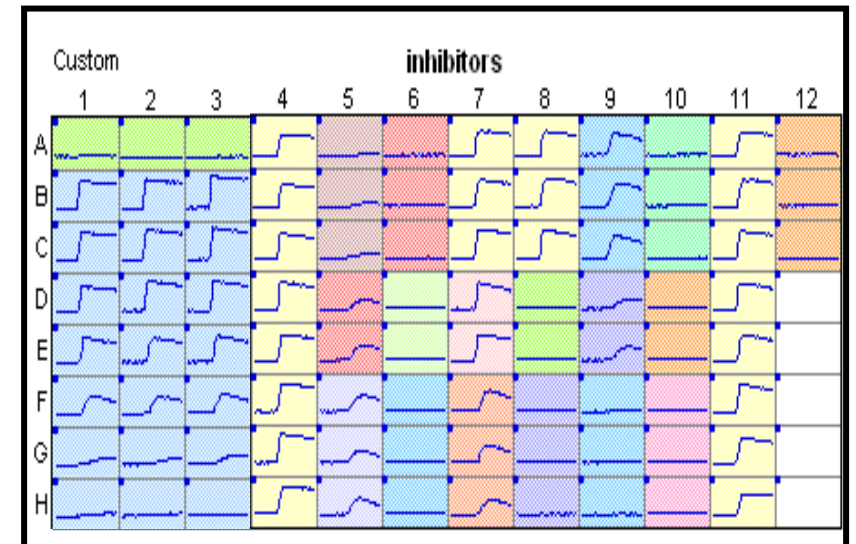
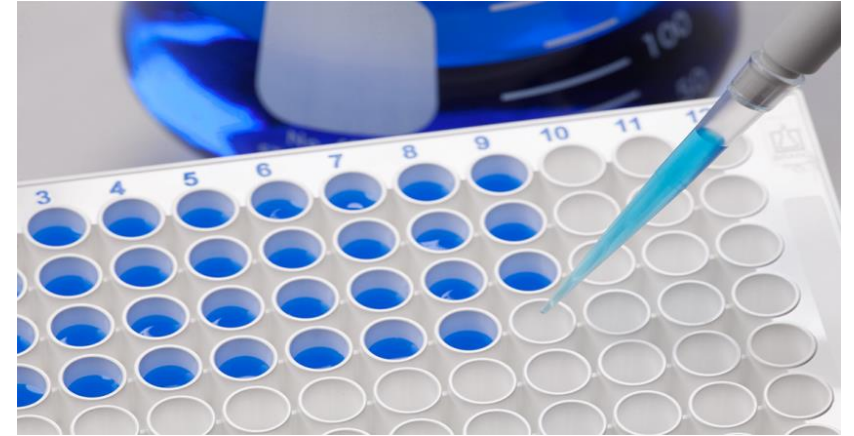


- **Preferred indications:**
  - Kognitív tünetek (CIAS, Demencia)
  - Negatív tünetek (Depresszió, Autizmus)
- **Célunk:** Új gyógyszerjelölt molekula azonosítása
- **Farmakológia:**
  - in-house screening + safety / tox
  - Transzláció állatról emberre
- **Aktív külső kollaborációkban:** akadémia és egyetemi



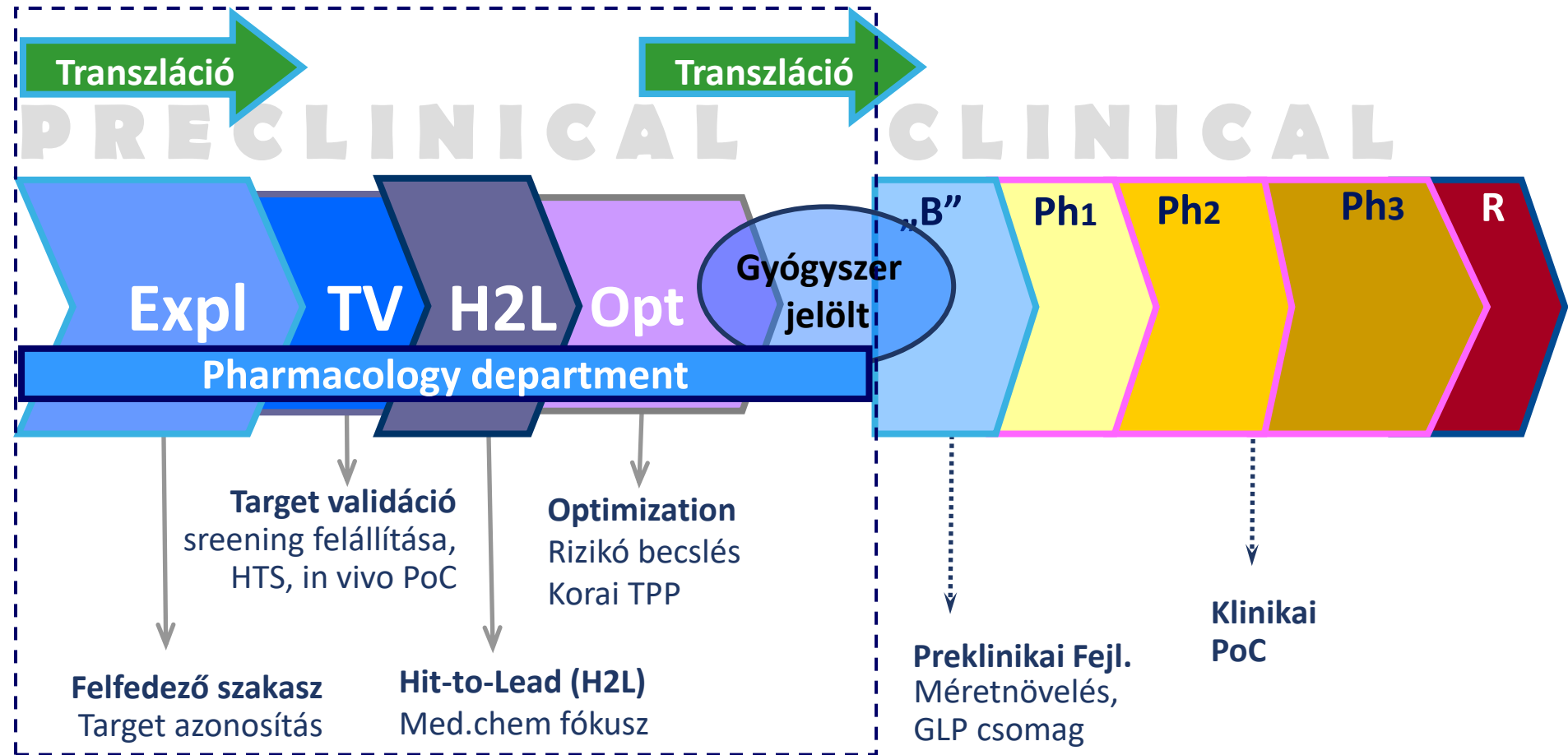
# Új gyógyszerjelölt molekulák keresése

- **Mechanizmus** alapú megközelítés
- In vitro **rekombináns** technológia
- Plate reader (96-well):  $\text{Ca}^{2+}$ , cAMP,  $\beta$ -arrestin, binding
- **In vivo szűrés** kisebb áteresztőképesség, szűrés és állatmodellek
- **Biztonságharmakológia**: CV elsősorban
- **Toxicológia**: Tox vizsgálatok, Irwin,
- **Projektek** irányítása, ellenőrzése: monitoring és kiválasztási meetingek
- **Tanácsadás** (rendszeres)
- Támazkodás az **ökoszisztémára**, elsősorban helyi, „workbench” megközelítés



# Az ipari gyógyszerkutatás folyamata

- Átfutási idő ~ 15 év, sok millió USD
- Magas kockázat, magas nyereség lehetősége, itt csak a preklinikai részre fókuszálunk
- Transzláció több helyen is felbukkan



# A preklinikai transzláció motivációi

- **F2 bukások okai:** kiemelkedő (51%) a **hatékonyság** hiánya, mint ok!
- Az **állatkísérleti előrejelzés hibája**, ezt javítani kell.
- A cél az állatkísérleti eredmények **humán hatékonyságra** való fordítása – a **preklinikai transzlációs kutatás** - de vajon mi felel meg minek?

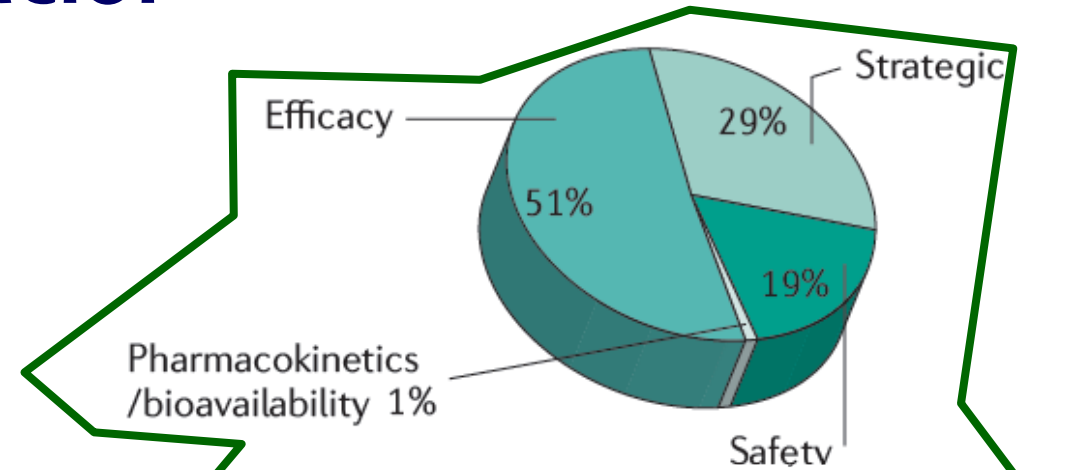
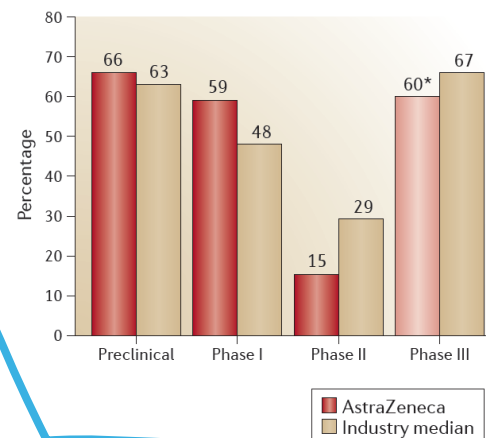


Figure 1 | **Phase II failures: 2008–2010.** The 108 failures are divided according to reason for failure

NATURE REVIEWS | **DRUG DISCOVERY**  
VOLUME 10 | MAY 2011 | 1

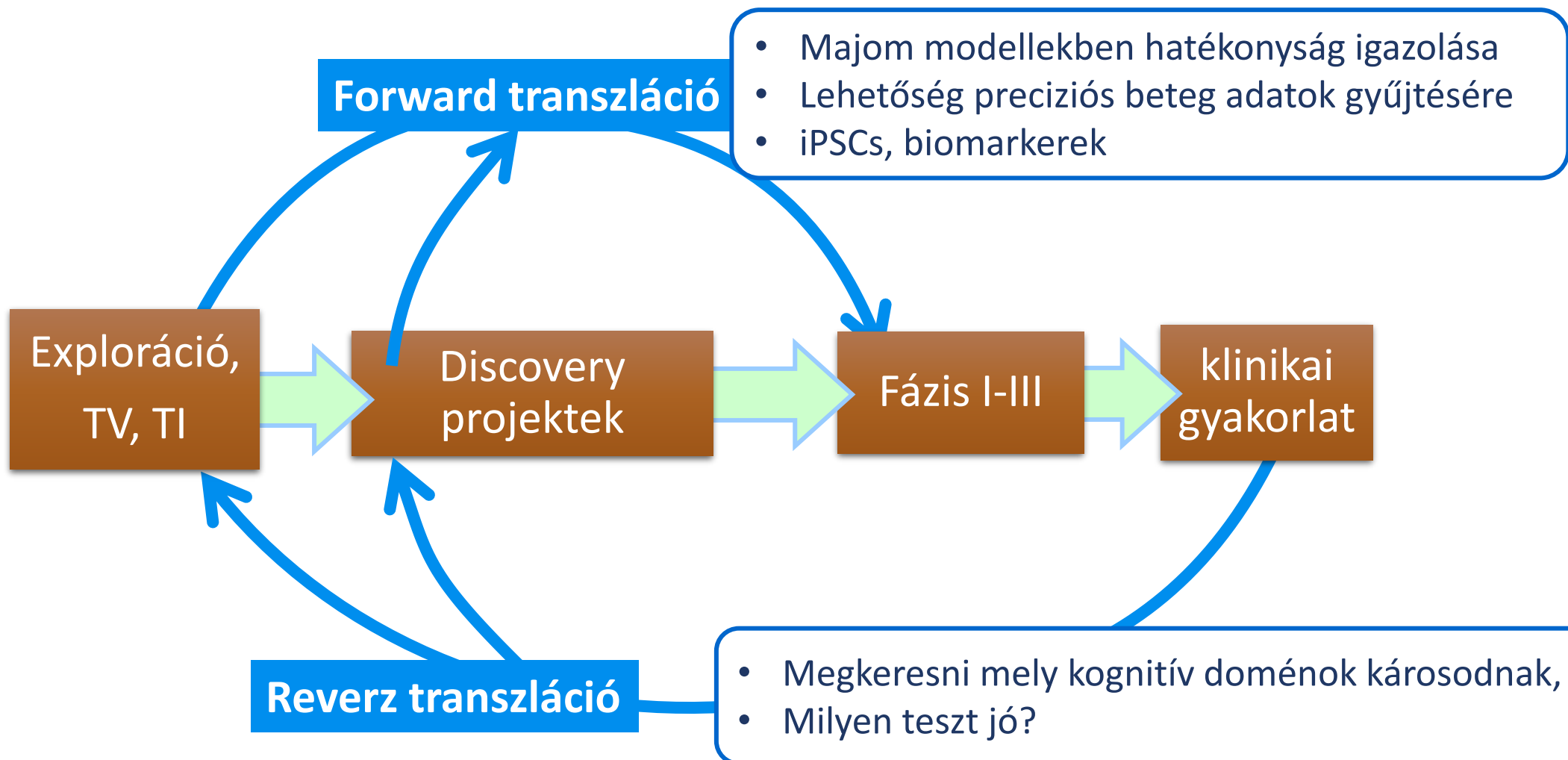
a Project success rates between 2005 and 2010



Egy Astra vizsgálat: A lemorzsolódás a F2-ben a legnagyobb

Cook et al., NATURE REVIEWS | **DRUG DISCOVERY VOLUME 13** | JUNE 2014 | 419

# Forward és reverz transzláció



# Transzlációs problémák demenciában

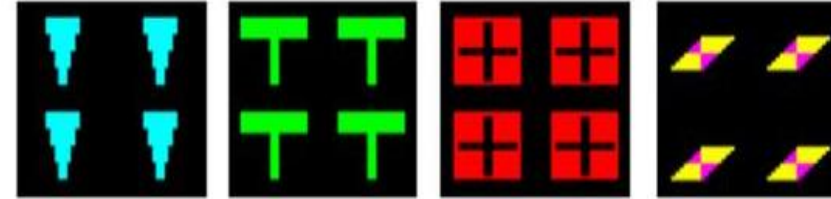
- **Alzheimer egér modell:**
  - ADAS-Cog adaptációja
  - Amyloid modell: MoAb F3 bukások (Solanezumab, Bapinezumab) leértékelik a genetikai egér modellt.
  - Mivel validálunk? Donepezil hatása is kétséges.
- **Transzláció:** A betegség ma nem modellezhető, más megközelítés kell. **Meg kell keresni a biológiai analógiákat a kognitív rendszerben és azokat bevonni a tesztelésbe.**

Alzheimer's Disease Cooperative Study ADAS – Cognitive Behavior SAMPLE FORM – Page 1 of 4																						
Center Name	Patient Number	Patient Initials	Examiner Initials	Examination Date																		
	P R - [ ] [ ] - [ ] [ ]	[ ] [ ]	[ ] [ ]	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] Month Day Year																		
<b>1. WORD RECALL TASK:</b> Indicate the total number of <i>correct</i> responses for each trial. <table border="1"><thead><tr><th>Trial 1</th><th>Trial 2</th><th>Trial 3</th></tr></thead><tbody><tr><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table>			Trial 1	Trial 2	Trial 3				<b>7. WORD RECOGNITION TASK:</b> Scoring will be done by the A.D.C.S. Data Coordinating Center. <table border="1"><thead><tr><th>Trial 1</th><th>Trial 2</th><th>Trial 3</th></tr></thead><tbody><tr><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table>		Trial 1	Trial 2	Trial 3									
Trial 1	Trial 2	Trial 3																				
Trial 1	Trial 2	Trial 3																				
<b>2. NAMING OBJECTS AND FINGERS:</b> Check each object/finger named <i>correctly</i> or check "NONE." <table border="0"><tr><td><input type="checkbox"/> Flower</td><td><input type="checkbox"/> Rattle</td><td><input type="checkbox"/> Wallet</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> Bed</td><td><input type="checkbox"/> Mask</td><td><input type="checkbox"/> Harmonica</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> Whistle</td><td><input type="checkbox"/> Scissors</td><td><input type="checkbox"/> Stethoscope</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> Pencil</td><td><input type="checkbox"/> Comb</td><td><input type="checkbox"/> Tongs</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> Thumb</td><td><input type="checkbox"/> Index</td><td><input type="checkbox"/> Ring</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> Pinky</td><td><input type="checkbox"/> Middle</td><td></td></tr></table>			<input type="checkbox"/> Flower	<input type="checkbox"/> Rattle	<input type="checkbox"/> Wallet	<input type="checkbox"/> Bed	<input type="checkbox"/> Mask	<input type="checkbox"/> Harmonica	<input type="checkbox"/> Whistle	<input type="checkbox"/> Scissors	<input type="checkbox"/> Stethoscope	<input type="checkbox"/> Pencil	<input type="checkbox"/> Comb	<input type="checkbox"/> Tongs	<input type="checkbox"/> Thumb	<input type="checkbox"/> Index	<input type="checkbox"/> Ring	<input type="checkbox"/> Pinky	<input type="checkbox"/> Middle		<b>8. LANGUAGE:</b> Check level of impairment. <input type="checkbox"/> <b>None:</b> patient speaks clearly and/or is understandable. <input type="checkbox"/> <b>Very Mild:</b> one instance of lack of understandability. <input type="checkbox"/> <b>Mild:</b> patient has difficulty < 25% of the time. <input type="checkbox"/> <b>Moderate:</b> patient has difficulty 25–50% of the time. <input type="checkbox"/> <b>Moderately Severe:</b> patient has difficulty more than 50% of the time. <input type="checkbox"/> <b>Severe:</b> one- or two-word utterances; fluent, but empty speech; mute.	
<input type="checkbox"/> Flower	<input type="checkbox"/> Rattle	<input type="checkbox"/> Wallet																				
<input type="checkbox"/> Bed	<input type="checkbox"/> Mask	<input type="checkbox"/> Harmonica																				
<input type="checkbox"/> Whistle	<input type="checkbox"/> Scissors	<input type="checkbox"/> Stethoscope																				
<input type="checkbox"/> Pencil	<input type="checkbox"/> Comb	<input type="checkbox"/> Tongs																				
<input type="checkbox"/> Thumb	<input type="checkbox"/> Index	<input type="checkbox"/> Ring																				
<input type="checkbox"/> Pinky	<input type="checkbox"/> Middle																					
<b>3. COMMANDS:</b> Check each command performed <i>correctly</i> or check "NONE." <input type="checkbox"/> Make a fist. <input type="checkbox"/> Point to the <u>ceiling</u> , then to the <u>floor</u> . <input type="checkbox"/> Put the <u>pencil on top of the card</u> , then <u>put it back</u> . <input type="checkbox"/> Put the <u>watch on the other side of the pencil</u> and <u>turn over the card</u> . <input type="checkbox"/> Tap <u>each shoulder twice</u> with <u>two fingers</u> keeping your <u>eyes shut</u> .			<b>9. COMPREHENSION OF SPOKEN LANGUAGE:</b> Check level of impairment <input type="checkbox"/> <b>None:</b> patient understands. <input type="checkbox"/> <b>Very Mild:</b> one instance of misunderstanding. <input type="checkbox"/> <b>Mild:</b> 3–5 instances of misunderstanding. <input type="checkbox"/> <b>Moderate:</b> requires several repetitions and rephrasing. <input type="checkbox"/> <b>Moderately Severe:</b> patient only occasionally responds correctly; i.e., yes – no questions. <input type="checkbox"/> <b>Severe:</b> patient rarely responds to questions appropriately; not due to poverty of speech.																			
<b>4. CONSTRUCTIONAL PRAXIS:</b> Check each figure drawn <i>correctly</i> . <input type="checkbox"/> None: attempted but drew no forms correctly. <input type="checkbox"/> Patient drew no forms; scribbled; wrote words. <input type="checkbox"/> Circle <input type="checkbox"/> Two overlapping rectangles <input type="checkbox"/> Rhombus <input type="checkbox"/> Cube			<b>10. WORD FINDING DIFFICULTY:</b> Check one response. <input type="checkbox"/> <b>None.</b> <input type="checkbox"/> <b>Very Mild:</b> 1 or 2 instances, not clinically significant. <input type="checkbox"/> <b>Mild:</b> noticeable circumlocution or synonym substitution. <input type="checkbox"/> <b>Moderate:</b> loss of words without compensation on occasion. <input type="checkbox"/> <b>Moderately Severe:</b> frequent loss of words without compensation. <input type="checkbox"/> <b>Severe:</b> nearly total loss of content words; speech sounds empty; 1– to 2-word utterances.																			
<b>5. IDEATIONAL PRAXIS:</b> Check each step completed <i>correctly</i> or check "NONE." <input type="checkbox"/> Fold a letter. <input type="checkbox"/> Put letter in envelope. <input type="checkbox"/> Seal envelope. <input type="checkbox"/> Address envelope. <input type="checkbox"/> Indicate where stamp goes.			<b>11. REMEMBERING TEST INSTRUCTIONS:</b> Check level of impairment. <input type="checkbox"/> <b>None.</b> <input type="checkbox"/> <b>Very Mild:</b> forgets once. <input type="checkbox"/> <b>Mild:</b> must be reminded 2 times. <input type="checkbox"/> <b>Moderate:</b> must be reminded 3–4 times. <input type="checkbox"/> <b>Moderately Severe:</b> must be reminded 5–6 times <input type="checkbox"/> <b>Severe:</b> must be reminded 7 or more times.																			
<b>6. ORIENTATION:</b> Check each item answered <i>correctly</i> or check "NONE." <table border="0"><tr><td><input type="checkbox"/> Full name</td><td><input type="checkbox"/> Day</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> Month</td><td><input type="checkbox"/> Season</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> Date</td><td><input type="checkbox"/> Place</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> Year</td><td><input type="checkbox"/> Time of day</td></tr></table>			<input type="checkbox"/> Full name	<input type="checkbox"/> Day	<input type="checkbox"/> Month	<input type="checkbox"/> Season	<input type="checkbox"/> Date	<input type="checkbox"/> Place	<input type="checkbox"/> Year	<input type="checkbox"/> Time of day												
<input type="checkbox"/> Full name	<input type="checkbox"/> Day																					
<input type="checkbox"/> Month	<input type="checkbox"/> Season																					
<input type="checkbox"/> Date	<input type="checkbox"/> Place																					
<input type="checkbox"/> Year	<input type="checkbox"/> Time of day																					

# Hogyan lehet ezt jól csinálni? PAL



*Minta bemutatás: minden kép megérintve*

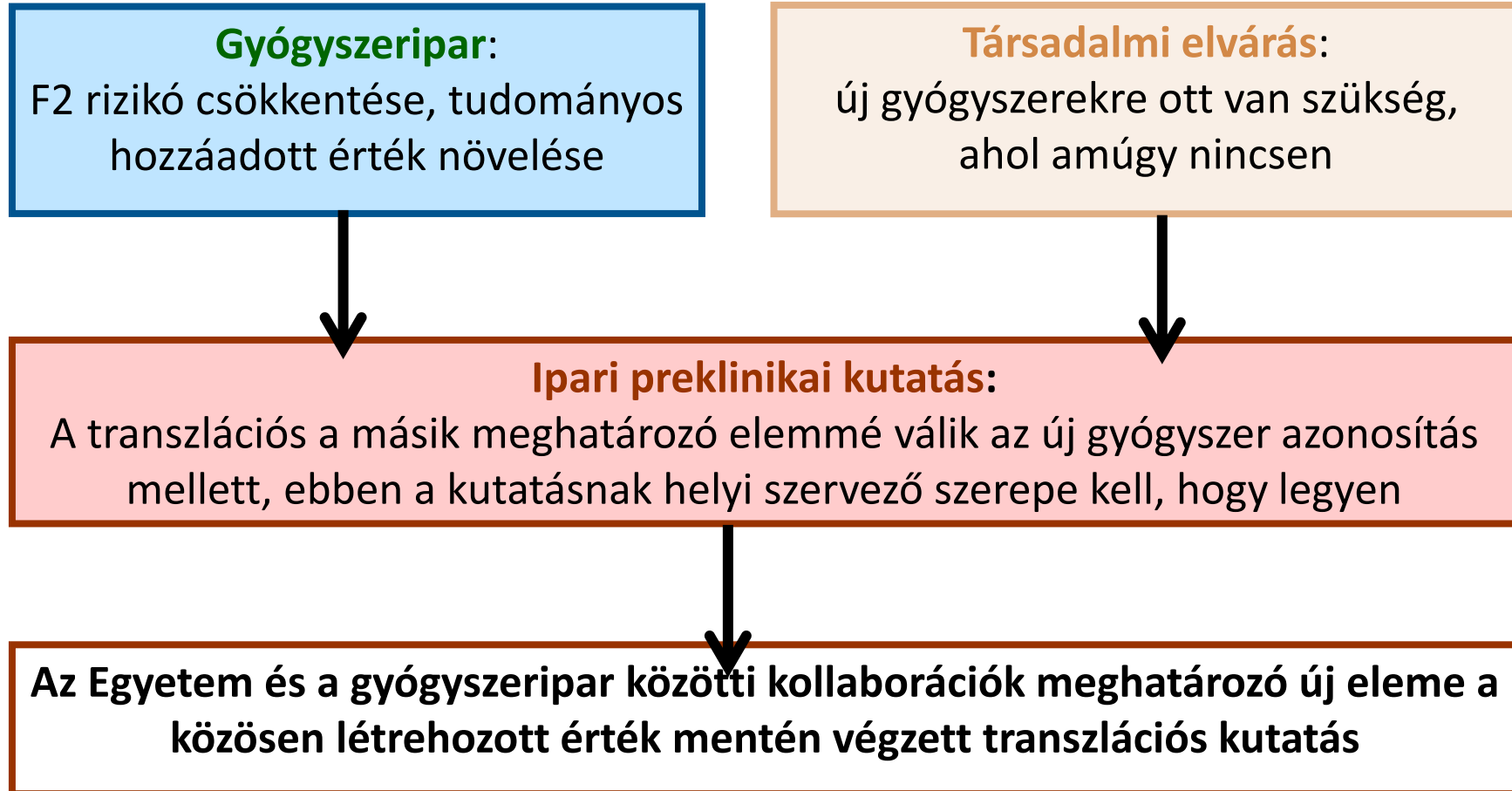


*A felismerés: érintés abban a lokalizációban, ahol a minta volt*

- Állatok kognitív szintje: nstim/nloc, ahol
- Amit mérünk: sikerráta (hányból hányat talál el)
- Jellemzi a kognitív teljesítmény a rövid távú memória doménben
- Humán vizsgálatban ugyanezt lehet mérni



# Konklúzió: Az új kihívás új együttműködést hoz létre





*Köszönöm a  
figyelmet!*



GEDEON RICHTER

Health is our mission