



# Štúdium štruktúrnych zmien komplexných glykokonjugátov v procese dedičných metabolických a civilizačných ochorení.

Akronym: „Glykopatogenéza“

Kód výzvy: **OPVaI-VA/DP/2018/2.1.1-05** ( podpora mobilizácie excelentných výskumných tímov v oblastiach špecializácie RIS3 SK BSK )

Doména: „**Zdravie obyvateľstva a zdravotnícke technológie**“.

Znalostná oblasť: **Farmácia a lekárske vedy**

Hlavný trend: **Inovatívne diagnostické a terapeutické postupy a produkty personalizovanej / precíznej medicíny**

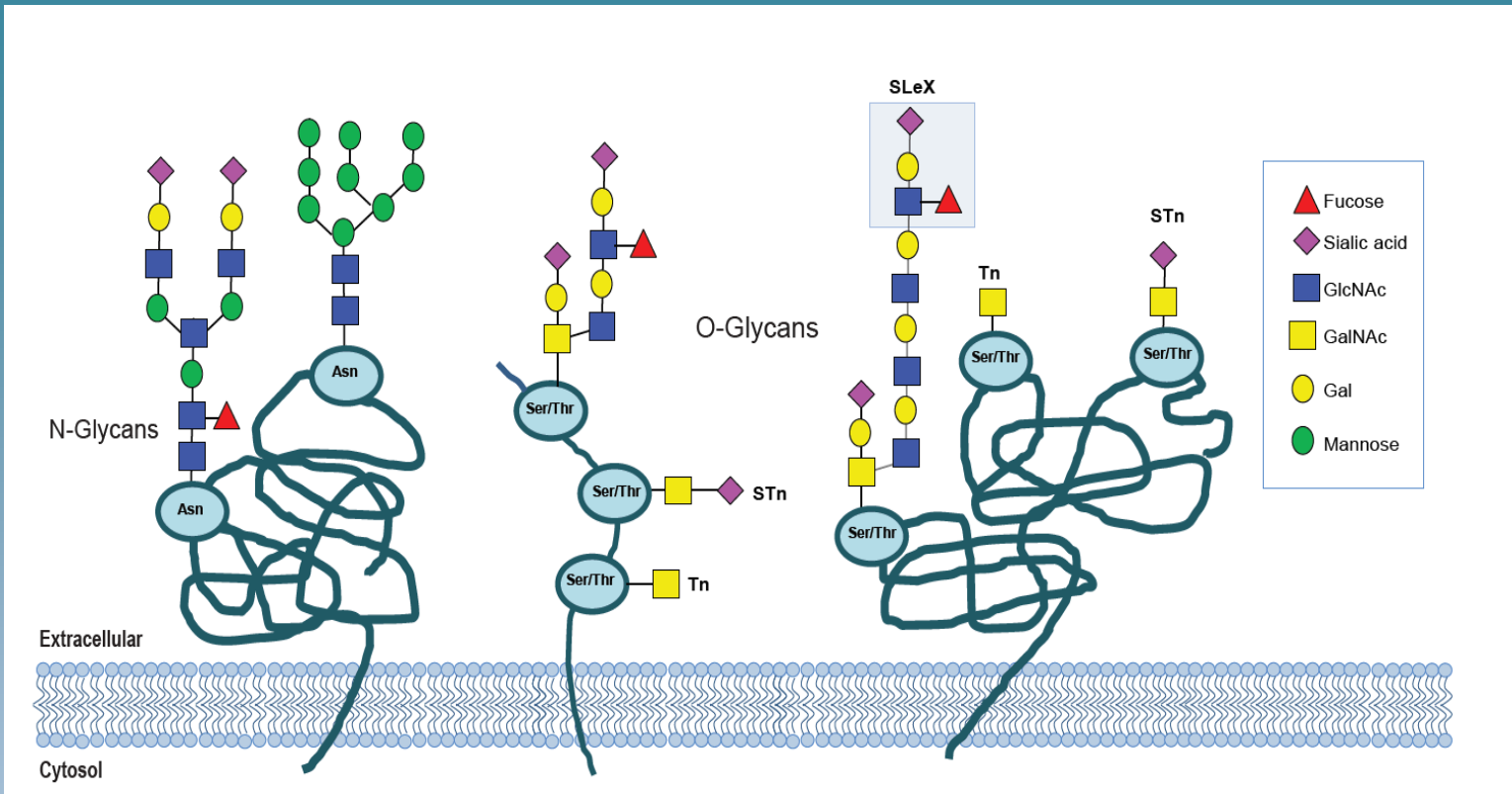
Implementácia: 01.2020-06.2023

## **PARTNERI:**

(priame výdavky): 720 000.- €

- CHÚ SAV žiadateľ
- Partner 1 : CEM
- Partner 2: SITNO PHARMA s.r.o.

# Glykozlácia proteínov



- N-glykozlácia *väzba oligosacharidu cez GlcNAc na –NH<sub>2</sub> Asn*
- O-glykozlácia *väzba oligosacharidu na –OH Ser alebo Thr*
- C-glykozlácia *väzba oligosacharidu na C atóm proteínu (tieto väzby nie sú typicky glykozidové)*

# Glykokonjugáty sa zúčastňujú takmer všetkých biologických procesov a zohrávajú významnú úlohu v ľudských ochoreniach

## Glykobiomarker /cieľ liečby:

- Defekt O-glykozylácie:  $\alpha$ -Dystroglycan ( $\alpha$ -DG), – **Svalové dystrofie**
- Defekt N- a O- glykozylácie: – **OvC, Diabetes, AD, PC,...**
- Core N-glykany: zvýšená fukozylácia v haptoglobulinoch - **HCC**
- Proteoglykany: Štruktúra - **rastových faktorov**

## Účasť Glykokonjugátov:

- **Baktérie** a **Vírusy** invazia cez glykoproteinovú bariéru - **Muciny**,
- interakcia - **patogen-hostiteľ**  
( Úloha **Sialovej kyseliny** pri vírusovej infekcii )
- **Monoklonálne terapeutiká** – glykoforma zodpovedá za ich účinnosť.
- **Tumor metastázy** – glykoforma zodpovedá za adhéziu a rozpoznanie
- **Vakcíny** – glykozylácia významná v účinnosti a tvorbe protilátok

# Aktivity projektu

Číslo Aktivity	Výsledky
Aktivita č. 1	Diagnostika zriedkavých dedičných metabolických ochorení (LSD) NMR spektroskopiou
Aktivita č. 2	Biologicky aktívne sacharidy a glykokonjugáty – ich štruktúra a vlastnosti
Aktivita č. 3	Vývoj inovatívnych diagnostických a kontrolných postupov a metód na základe analýzy proteínových a glykánových markerov
Aktivita č. 4	Identifikácia nových glyko-biomarkerov rôznych typov onkologických ochorení a uplatnenie nových analytických platforiem
Aktivita č. 5	Výskum imunobiologickej účinnosti synteticky pripravených oligosacharidových epitopov
Aktivita č. 6	<p>Štruktúrna analýza glykokonjugátov vo vzťahu k symptomatike niektorých metabolických ochorení</p> <p>CHÚ SAV , Zodpovedný: J. Mucha</p>
Aktivita č. 7	<p>Štúdium integrity biologických tekutín v podmienkach precíznej diagnostiky štruktúry glykokonjugátov - biomarkerov niektorých metabolických a civilizačných chorôb.</p> <p>SITNO PHARMA sro Zodpovedný: P. Rajniak</p>
Aktivita č. 8	<p><i>in vivo</i> a <i>in vitro</i> výskum patofyziologických mechanizmov v chronických civilizačných ochoreniach v podmienkach sledovania celkového Glykomu.</p> <p>CEM SAV</p>

## Aktivita č. 6

### „Štruktúrna analýza glykokonjugátov vo vzťahu k symptomatike niektorých metabolických porúch“ ( CDGs, LSD,..)

#### Výstupy :

„Precízna analýza“ LSD a CDG ≈100 vz ročne,  
-CDMP NÚDCH,

**Diagnostikovaný pacient:** Porucha v galaktozylácii antén (SLC35A2)  
Porucha vo výstavbe „core“ N-glykánu / CARS1  
Porucha v Mn<sup>2+</sup> transporte (SLC39A8)

- Bulharsko (*M.Stancheva*) (PMM2, PIGN,..)
- Portugalsko (*tim –Paula Videira*)-Imunológia CDG (PMM2)
- Taliansko (\*2023) *CNR , G. Andreotti*- Vývoj CDG terapií (PMM2)

**Monitoring ERT** účinnosť liečby alfa-manozidózy, Pompeho choroby (MS)

**Identifikácia nových glykobiomarkerov CDG/LSD** (MPS IIIA)

**Vývoj aplikácie** na spracovanie MS dát **matchMass** „Ochranná známka “ ( 11/ 2022)

**Patentová prihláška** (17012023) „Spôsob detekcie kongenitálnej poruchy glykozylácie použitím lektínov“

**(Glyko-) servis:** *Instruct-ERIC, PriF UK, Ústavy SAV, FCHPT STU, ERDIM (databáza lab.pre diagnostiku) pridelený kód, kontrola kvality externe lab. certifikácia.*

Členom Network - **CDG & Allies PPAIN (EU)**

**Čerpanie fin:** posledné ŽoPky, **MU:** ≈ 100%

O4H 04/05/2023

**Štúdium integrity biologických tekutín v podmienkach precíznej diagnostiky štruktúry glykokonjugátov - biomarkerov niektorých metabolických a civilizačných chorôb**

**Výstupy :**

**Optimalizácia parametrov lyofilizačného sušenia :**

- stanovenie fyz.-chemických podmienok na rýchlosť a (ne)homogenitu sušenia (voda/mlieko/sol' ; sacharóza/glycin; kvalita a tvar vialiek, bariera uniku, dizajn plôch, pozícia,.. )

**Ľudské sérum**, stabilita pri: RT, 37° C, -20 °C, -80 °C, lyofil. /excipient

- stabilizácia O- glykopofilu (Apo CIII )/ séra, excipient (glycín opt. 2,5%), pri -20 °C, -80 °C a lyofilizácia
- lyofilizovaná biol. vzorka stabilná aj pri RT (min. 1 mesiac) !
- stabilizácia oligo -Man N-viazaných štruktúr sérového proteomu (RT, a 37 ° C) (Swainsonín )

**prírodný extrakt**, stabilita (glycín opt. 12,5%, mannitol 5%)

## Plnenie MU

Merateľný ukazovateľ	Merná jednotka	Plánovaný stav	plnenie	Miera plnenia kumulatív (v %)
<b>P0057</b> - Finančná podpora poskytnutá na podporu a registráciu práv duševného vlastníctva	EUR	300	0	0,0000
<b>P0196</b> - Počet navrátilších slovenských výskumníkov zo zahraničia	počet	1	1	100,0000
<b>P0231</b> - Počet nových výskumných pracovníkov v podporovaných subjektoch/podnikoch	FTE	1	1	100,0000
<b>P0280</b> - Počet podaných patentových prihlášok	počet	1	1	100,0000
<b>P0284</b> - Počet podnikov, ktoré dostávajú granty	podniky	1	1	100,0000
<b>P0315</b> - Počet podporených účastí zahraničných výskumníkov v projektových aktivitách slovenskej inštitúcie VaV	počet	1	1	100,0000
<b>P0325</b> - Počet podporených výskumných inštitúcií	počet	2	2	100,0000
<b>P0355</b> - Počet prihlášok registrácie práv duševného vlastníctva	počet	1	1	100,0000
<b>P0762</b> - Počet publikácií vytvorených v rámci projektu	počet	16	27,1	169,3750
<b>P0905</b> - Počet publikácií subjektov zo SR v databázach Web of Science Core Collection a SCOPUS vytvorených v rámci projektu	počet	4	4,23	105,7500
<b>P0908</b> - Počet subjektov, ktoré podali žiadosť v rámci programov EÚ	počet	2	2	100,0000