

TÜBİTAK 1004 Mükemmeliyet Merkezi Destek Programı Yüksek Teknoloji Platformları çağrısı kapsamında İstanbul Üniversitesi yöneticiliğinde, Koç Üniversitesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş. ve Onko-Koçsel İlaçları ortaklığıyla oluşturulan INFLAM-IST yüksek teknoloji platformunun **“İnflamazom Aracılı Otoenflamatuvar Hastalıkların Takip ve Tedavisine Yönelik Biyogösterge ve İleri Teknoloji Ürünü İlaçların Geliştirilmesi”** başlıklı projesi 2021 yılında TÜBİTAK KAMAG tarafından desteklenmeye layık görülen ilk 8 projeden birisi olmuştur. Buna ek olarak, INFLAM-IST platformunun Avrupa Birliği çerçeve programları kapsamında yurt dışı ortaklarla yürütülen iki projesi de toplam 1,000,000 avro bütçe desteği almıştır. Boğaziçi Üniversitesi de, İstanbul Üniversitesi projeleri içinde Platforma katılmış olup, önümüzdeki dönemde yeni eklenen APYK olarak faaliyetlerini sürdürmesi beklenmektedir.

INFLAM-IST platformu Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) başta olmak üzere inflamazom aracılı otoenflamatuvar hastalıkların tedavisine yönelik yeni biyoteknolojik ilaçların geliştirilmesini amaçlamaktadır. INFLAM-IST platformunun programı rekombinant DNA teknolojileri kullanarak, ülkemiz koşullarında üretilebilecek yenilikçi biyolojik ilaçlar geliştirmeyi hedefleyen 10 alt projeden oluşmaktadır. Tedavi amaçlı olarak belirlenen hedefe özgün şekilde bağlanacak, yenilikçi, tek bağlayıcı bölüm içeren küçük antikor parçalarının (nanokor) ve Fab parçalarının üretilmesi platformun öncelikli hedefidir. Ayrıca, şu an kullanımda olan biyolojik ilaçların hastalar tarafından daha rahat kullanılmasını sağlayacak şekilde, daha uzun etki süresi olan türlerinin üretilmesini sağlayacak pegilasyon teknolojilerinin ilaç sanayiimize kazandırılması da bir diğer hedefimizdir. Ayrıca, ülkemizde yetişen Colchicum bitkilerinden kolşisin elde edilmesi, böylece kendi hammaddemizin ülkemiz kaynakları kullanılarak üretilmesi ve farmasötik biyoteknoloji imkanları kullanılarak biyoyararlanımı ve katma değeri yüksek kolşisin ilaçlarının geliştirilmesi de projenin amaçları arasındadır.

INFLAM-IST Platformunun misyonu ülkemizde yenilikçi biyoteknolojik ilaçların geliştirilmesini sağlamak ve hastalarımızın karşılanmamış ihtiyaçlarına yerel ve milli çözümler bulmaktır. Platformumuz bu amaçla öncelikle ülkemizi ilgilendiren Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığına yönelik ilaçların geliştirilmesini hedeflemişse de, vizyonumuz geliştirilecek tedavi yöntemlerinin benzer iltihap mekanizmaları ile gelişen ama toplumda çok daha sık görülen hastalıklarda da kullanılmasını içermektedir. Bu kapsamda geliştirilecek tedavi yöntemlerinin kalp ve damar hastalıkları, obezite, diyabet, Alzheimer gibi hastalıklarda da yararlı olabilme olasılığı bulunmaktadır. Ayrıca, nanokor ve Fab parçası üretimi ve pegilasyon teknolojilerinin ülkemize kazandırılabilmesi sayesinde, farklı hedeflere yönelik yenilikçi biyolojik ilaçların da geliştirilmesi mümkün olabilecektir.

Platformumuz hem inflamazom ilişkili nadir hastalıkların hem de yenilikçi ilaç geliştirmenin sosyal, hukuki ve ekonomik boyutlarını da bir proje kapsamında değerlendirmektedir. Bire bir yapılan

görüşmelerle Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının yaşadıkları sorunlar ve ihtiyaçları öğrenilmekte ve platform kapsamında geliştirilmekte olan ilaç ve biyogöstergelerin ihtiyaçlara cevap verecek nitelikte olmasına çalışılmaktadır. Bu kapsamda hastalık ve tedavisi kadar, yenilikçi ilaç çalışmalarına katılım konusunda bir farkındalık oluşturulmaktadır. Platformumuzun 1004 Programı kapsamında dört yıl süre ile desteklenen projelerinin en önemli çıktılarından birisi de, yenilikçi biyoteknolojik ürünlerin geliştirilmesi alanında yetişmiş insan gücünün artırılması olacaktır. Akademi ve sanayi iş birliği sayesinde, birlikte geliştirmenin en güzel örneklerinden birisinin ortaya konması ve ülkemize özgü sağlık sorunları üzerinden ilerleyerek, toplumda sık görülen hastalıklarda da kullanılabilecek yenilikçi ilaçların tüm dünyaya kazandırılması mümkün olabilecektir.

INFLAM-IST Platformu çalışmaları 30. ayını tamamlamış olup, teknoloji kazanımları plananan takvime uygun olarak ilerlemektedir. Lamalarda immünizasyon yoluyla hazırlanan kütüphanelerden hedef IL-1R1 proteinine pikomolar afiniteyle bağlanan nanokorlar elde edilmiş olup karakterizasyon çalışmaları devam etmektedir ve sanayi ölçeğinde üretim çalışmalarına başlanmıştır. PEGilasyon yoluyla yarı ömrü uzatılmış IL-1Ra proteini sentezi için yürütülen çalışmalarda da özellikle 10 kDa büyüklükteki mPEG-maleimide ile yüksek verimle ürün elde edilmiş ve ürünlerin beklenen biyolojik aktiviteyi devam ettirdiği görülmüştür. PEGilasyon çalışmalarına, COVID-19 Platformu bünyesinde geliştirilmeye başlanan ve halen sanayi ölçeğinde üretilmeye çalışılan özgün mutant bir IL-1 reseptör antagonisti proteinimizle devam edilmektedir. Şu an için hem nanokor, hem IL-1Ra, hem de PEGile-IL-1Ra için, Koçak Farma ve Onko İlaç firmalarına geliştirilen prototiplerin transferleri yapılmış sanayi ölçeğinde üretim çalışmaları sürmektedir. Fab parçası üretiminde de, gerekli faj ve maya kütüphaneleri geliştirilme sürecinde bazı gecikmeler olduysa da, elde edilmesi beklenen özgün kütüphanenin platformumuz için önemli bir kazanç olması beklenmektedir. Ülkemizde yetiştirebilen Colchicum türlerinden kolşisin ve diğer türevlerinin ham madde olarak elde edilmesine ve kolşisin kullanılarak biyoyararlanımı yüksek, kullanım kolaylığı olan ilaçların geliştirilmesine yönelik çalışmalar da başarıyla sürdürülmektedir. Verim denemesine alınan dört farklı Colchicum türünden saksı ve bahçe ortamında üretimler yapılmış ve doğadan yüksek miktarda temin edilen kormlar kullanılarak ekstraksiyon çalışmalarına devam edilmiştir. Kolşisin nanosüspansiyonlarının ve mini tabletlerinin laboratuvar ölçekli üretim ve karakterizasyon çalışmaları da tamamlanmıştır. İnflamazom aracılı, IL-1 beta sitokininin artmış üretimi ile oluşan hastalıklarda, kolşisin dışında tedavi ihtiyacı olan, standart tedavilere dirençli hastaları tanımlamaya yönelik biyogösterge çalışmaları da, Radboud Üniversitesi ile işbirliğiyle sürdürülmektedir.

Bu dönemde toplumsal etki projemiz kapsamında bir Hasta Okulu düzenlenerek hem hastalarımıza bilgilendirme yapılmış, hem de kendileriyle doğrudan ihtiyaçları ve yaşanan sorunları değerlendiren bir ortam oluşması sağlanmıştır. Nanokorlar için düzenlenen uluslararası çalıştay da

konuyla ilgilenen akademisyen ve öğrencileri bir araya getirmiş ve etkili bir bilgi alışverişinin yapılması sağlanmıştır. Farklı Colchicum türlerinin çiçek açtığı bir dönemde Yalova'da gerçekleştirilen Şenlik ise tüm paydaşları bir araya getiren önemli bir aktivite olmuş ve her sene tekrarlanması planlanmıştır.

Platform ürünleri ortaya çıktıkça yeni ortaklıkların eklenmesi ve özellikle klinik araştırma düzeyine gelindiğinde uluslararası ortaklıkların gündeme gelmesi beklenmektedir. Kolşisin ilacının kardiyovasküler hastalıklar için FDA tarafından endikasyon alması ve farklı anti-sitokin ilaçlarla kardiyovasküler mortaliteyi azaltmaya yönelik klinik araştırmaların yürütülüyor olması, Platform vizyonumuzun geçerli olduğunu kanıtlamakta ve ürünlerimizin uluslararası değerini yükseltmektedir. Platformumuzun ortağı sanayi kuruluşları dışında yeni ortakların eklenmesi yanı sıra, bünyemizde özellikle Colchicum üretilmesi ve nanokor temelli tanı-tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik şirketlerin kurulması beklenmektedir. Bu amaçla da ulusal ve uluslararası fon arayışları devam etmektedir.

Platform Hakkında Özet Sayısal Bilgiler				
Toplam Üniversite	APYK	2	APYK Olmayan	1
Kamu Ar-Ge Merkezi	-		-	
Toplam Özel Kuruluş	APYK	2	APYK Olmayan	0
İşbirliği Yapılan Diğer Kuruluşlar	Yurtiçi	-	Yurtdışı	2
Toplam Proje Sayısı	1			
Toplam Araştırmacı Sayısı:	32			
Toplam Bursiyer Sayısı	29 Kişi - 19 Kişi (Aktif)			
Toplam Odak Teknoloji Sayısı	4			
Bilimsel Makale Sayısı	Patent süreçleri nedeniyle ertelenmektedir.			
Toplam Bildiri Sayısı				
Toplam Bilimsel Tez Sayısı	6			
Toplam Bilimsel Etkinlik Sayısı	4			
Toplam Patent Başvuru Sayısı	2			
Toplam Ara Ürün Sayısı	3			
Toplam Yan Ürün Sayısı	1 (Colchicum dan elde edilecek kolşisin dışı diğer alkaloidler)			
Toplam Nihai Ürün Sayısı	7			