

# Drug discovery TRL-ek - chatGPT

---

## *Részletes áttekintés*

A drug discovery TRL-ek témája azért izgalmas, mert a klasszikus Technology Readiness Level rendszer eredetileg mérnöki és űripari technológiákra készült, míg a gyógyszerkutatás-fejlesztés bizonytalanabb, hosszabb, szabályozottabb és biológiailag sokkal összetettebb folyamat. Emiatt a TRL gyógyszeripari alkalmazása mindig kissé „fordított logikájú”: nem pusztán azt kérdezzük, hogy egy technológia működik-e, hanem azt is, hogy egy biológiai hipotézis, egy target, egy molekula, egy preklinikai csomag vagy egy fejlesztési program mennyire érett a következő döntési kapuhoz.

### 1. Mi az a TRL, és miért fontos a gyógyszerkutatásban?

A TRL egy 1-től 9-ig terjedő érettségi skála. Általános értelemben azt mutatja meg, hogy egy ötlet vagy technológia mennyire közel áll a valós alkalmazáshoz. A gyógyszerkutatásban ezt úgy lehet értelmezni, hogy mennyire erős a biológiai koncepció, mennyire validált a target, mennyire fejlett az assay-rendszer, van-e vezető molekula, mennyire ismert a hatásmechanizmus, milyen a preklinikai bizonyíték, és mennyire áll készen a program a klinikai belépésre.

A TRL gyógyszeripari haszna főleg abban áll, hogy segít portfóliót menedzselni, forrásokat priorizálni, befektetőknek, egyetemeknek, spin-offoknak és ipari partnereknek közös nyelvet adni, valamint döntési pontokat definiálni. Másképp fogalmazva: a TRL nem csak technikai mérőszám, hanem stratégiai kommunikációs eszköz is.

### 2. Miért nehéz a klasszikus TRL-t közvetlenül ráhúzni a drug discovery-re?

A gyógyszerkutatásban a „technológia” valójában többféle dolog lehet: egy biológiai target, egy szűrőrendszer vagy platformtechnológia, egy kémiai sorozat, egy vezető molekula, egy gyógyszerjelölt, vagy akár egy teljes fejlesztési program. Ez problémát okoz, mert a klasszikus TRL azt feltételezi, hogy egyetlen technológiai objektum érik egyre tovább. A drug discovery-ben viszont több, egymásba ágyazott érettségi pálya fut párhuzamosan: target readiness, assay readiness, hit/lead readiness, candidate readiness és program readiness. Ezért a gyógyszeriparban a TRL-t gyakran nem szó szerint, hanem adaptált fejlesztési érettségi keretként használják.

### 3. A drug discovery tipikus szakaszai TRL-logikában

#### TRL 1 – Alapmegfigyelés, biológiai hipotézis

Ez a legkorábbi szint. Itt még nincs valódi fejlesztési program, inkább tudományos felismerésről van szó. Jellemzők: új betegségmechanizmus felismerése, egy jelátviteli útvonal vagy fehérje szerepének feltételezése, omikai, genetikai, klinikai vagy irodalmi adatok alapján target-ötlet, korai biomarker-összefüggések. A fő kérdés: érdemes-e egyáltalán továbbmenni?

#### TRL 2 – Koncepció megfogalmazása és kezdeti targetvalidáció

Itt a hipotézisből már kutatási program kezd formálódni. Jellemzők: target prioritáció, genetikai vagy farmakológiai targetmanipuláció, in vitro proof-of-concept, betegséggel összefüggő pathway-be való beágyazás, kezdeti transzlációs relevancia. A kulcskérdés: jó target-e ez, vagy csak érdekes biológia?

#### TRL 3 – Kísérleti proof-of-concept és assay-fejlesztés

Ez a szint már átmenet a tiszta biológia és az igazi discovery munka között. Jellemzők: robusztus assay-k kialakítása, primary és orthogonal assay, kezdeti hit azonosítási stratégia, szerkezetbiológiai vagy ligandációs információ, reprodukálható target engagement bizonyíték.

#### TRL 4 – Hit discovery

Itt már találunk olyan molekulákat vagy biológiai entitásokat, amelyek modulálják a targetet. Jellemzők: confirmed hit-ek, orthogonális megerősítés, kezdeti SAR, szelektivitási alapadatok, kezdeti ADME/profilozás, hit triage. A legfontosabb kérdések: valódi-e a hit, specifikus-e, fejleszthető-e?

#### TRL 5 – Hit-to-lead

Ebben a fázisban a hit-ekből strukturált optimalizáció indul. Jellemzők: több vegyületsorozat összehasonlítása, SAR megerősítése, potency növelése, szelektivitás javítása, korai PK/PD összefüggések, in vivo proof-of-mechanism első jelei.

#### TRL 6 – Lead optimization

Itt alakul ki a valóban komoly preklinikai jelölt. Jellemzők: egy vagy kevés vezető sorozat marad, optimalizált potency, selectivity, exposure, PK javítása, korai toxicitási és safety panelek, formulációs megfontolások, dose-response és efficacy modellek.

#### TRL 7 – Candidate selection / preklinikai fejlesztési jelölt

Ekkor lesz a discovery programból fejlesztési program. Jellemzők: formális candidate nomination, fejlett DMPK csomag, safety pharmacology előkészítés, GLP tox terv, CMC/gyártási útvonal kidolgozásának kezdete, preklinikai regulatorikus stratégia.

## TRL 8 – IND/CTA enabling preklinikai csomag

Itt a jelölt már majdnem humán vizsgálatra kész. Jellemzők: GLP toxikológia, safety pharmacology, genotoxikológia, bioanalitikai módszerek, GMP gyártás vagy annak megfelelő előrehaladás, CMC dokumentáció, stabilitási adatok, első klinikai protokoll előkészítése.

## TRL 9 – Klinikai belépés / first-in-human readiness

A klasszikus TRL szerint ez a működő rendszer valós környezetben.

Gyógyszerkutatásban ennek megfelelője lehet az IND/CTA elfogadás, az első humán vizsgálat megkezdése vagy bizonyos rendszerekben az első klinikai proof-of-concept.

### 4. Praktikus, egyszerűsített gyógyszeripari TRL-térkép

Sok szervezet egy leegyszerűsített modellt használ: TRL 1–2 target-ötlet és korai validáció; TRL 3–4 assay és hit discovery; TRL 5–6 hit-to-lead és lead optimization; TRL 7 candidate selection; TRL 8 IND-enabling preklinikai fejlesztés; TRL 9 klinikai belépés.

### 5. Milyen dimenziók alapján érdemes egy drug discovery projekt TRL-jét megítélni?

A gyógyszerkutatásban nem szerencsés egyetlen számmal leírni mindent. Jobb több dimenziót külön értékelni: biológiai érettség, kémiai vagy molekuláris érettség, preklinikai farmakológiai érettség, safety és DMPK érettség, CMC és fejlesztési érettség, valamint szabályozási és klinikai translációs érettség. Ezért informatívabb például azt mondani, hogy egy projekt összességében TRL 5, de biológiában TRL 6, CMC-ben csak TRL 3.

### 6. Mi a különbség target TRL és asset TRL között?

A target TRL azt mutatja, mennyire validált a biológiai célpont. Az asset TRL pedig azt, mennyire érett maga a molekula vagy terápiás jelölt. Lehet magas target TRL és alacsony asset TRL, ha a biológia erős, de még nincs jó molekula. Fordítva is előfordulhat, hogy van jó molekula, de a target-biológia még bizonytalan.

### 7. Döntési kapuk a TRL-ek között

A gyógyszerkutatásban az egyes TRL-szintek között tipikusan go/no-go döntések vannak: van-e elég adat targetvalidációhoz, lehet-e megbízható assay-t építeni, érdemes-e screenelni, vannak-e valódi és optimalizálható hit-ek, kijelölhető-e fejlesztési jelölt, illetve készen áll-e a program az IND/CTA csomagra és az első humán vizsgálatra.

### 8. Tipikus hibák a TRL értékelésében

Gyakori hiba a targetvalidáció túlbecsülése, az assay readiness összekeverése a program readiness-szel, a hit-ek túlértékelése, a biológiai elegancia összetévesztése a klinikai relevanciával, a CMC alulértékelése és a safety kérdések túl késői kezelése.

### 9. Miért hasznos a TRL akadémiai translációban és spin-off építésben?

Az egyetemek és kutatóintézetek sokszor azt mondják, hogy van egy ígéretes gyógyszer-célpontjuk vagy molekulájuk, de ez ipari oldalról túl homályos. A TRL itt közös fordítónyelv lehet. Például a TRL 2–3 még korai, a TRL 4–5 már korai partneringre alkalmas lehet, a TRL 6–7 spin-off és komolyabb pharma partner számára is vonzó, a TRL 8+ pedig már jelentős értéknövekedést jelezhet.

### 10. Hogyan nézne ki egy jó, gyógyszerkutatásra adaptált TRL-keret?

Egy használható modell nem pusztán 1–9 pontszámot ad, hanem minden szinthez konkrét bizonyítékokat rendel. A legjobb rendszerek kötelező adatcsomagokat, minőségi kritériumokat, kill criteria-t és kockázati profilt is rendelnek az egyes szintekhez.

11. A TRL mellett milyen más kereteket használnak még?

A gyógyszerfejlesztésben a TRL önmagában ritkán elég. Gyakran kombinálják stage-gate modellekkel, candidate selection criteria rendszerekkel, target product profile megközelítéssel, critical path elemzéssel és de-risking milestone logikával. A TPP megmondja, hová akarunk eljutni, a TRL pedig azt, hol tartunk.

12. Példa: egy akadémiai small molecule projekt TRL-értékelése

Ha egy gyulladáscsökkentő betegséghez kapcsolódó target humán szövetben overexpresszált, CRISPR knockdown csökkenti a gyulladáscsökkentő markereket, van működő sejtes assay, találtak confirmed hit-eket, de még nincs in vivo adat, akkor a projekt kb. TRL 4–5. Ha már van nM tartományú vezető vegyület, jó szelektivitás, elfogadható stabilitás, egérmodellben efficacy és biomarker, akkor inkább TRL 6. Ha candidate nomination is történt, fejlett preklinikai DMPK-val és GLP tox előkészítéssel, akkor TRL 7–8.

13. Mit jelent ez menedzsment és pályázati nyelven?

A drug discovery TRL kiválóan használható pályázatokban, innovációs tervekben és technológiatranszfer dokumentumokban. Például így: a projekt jelenleg TRL 3 szinten áll; a munkacsomag célja a TRL 4-ről TRL 5-re emelés; vagy a fejlesztés végére a program TRL 6 szintet ér el in vivo proof-of-concepttel és PK/PD kapcsolattal.

14. Összefoglalás

A drug discovery TRL lényege, hogy a gyógyszerkutatói program érettségét strukturáltan leírjuk az alapbiológiai hipotézistől a klinikai belépésig. A klasszikus TRL rendszer nem gyógyszeriparra született, de jól adaptálható, ha figyelembe vesszük a párhuzamos érettségi tengelyeket: targetvalidáció, assay-fejlettség, hit/lead minőség, preklinikai farmakológia, safety/DMPK, CMC és regulatorikus készenlét. A gyakorlatban a TRL akkor igazán hasznos, ha bizonyítékokhoz kötött állapotleírás, go/no-go döntési rendszer és kommunikációs eszköz egyszerre.

A **drug discovery TRL-ek** témája azért izgalmas, mert a klasszikus **Technology Readiness Level** rendszer eredetileg mérnöki és űripari technológiákra készült, míg a **gyógyszerkutatás-fejlesztés** bizonytalanabb, hosszabb, szabályozottabb és biológiailag sokkal összetettebb folyamat. Emiatt a TRL gyógyszeripari alkalmazása mindig kissé „fordított logikájú”: nem pusztán azt kérdezzük, hogy egy technológia működik-e, hanem azt is, hogy **egy biológiai hipotézis, egy target, egy molekula, egy preklinikai csomag vagy egy fejlesztési program mennyire érett a következő döntési kapuhoz.**

### 1. Mi az a TRL, és miért fontos a gyógyszerkutatásban?

A **TRL** egy 1-től 9-ig terjedő érettségi skála. Általános értelemben azt mutatja meg, hogy egy ötlet vagy technológia mennyire közel áll a valós alkalmazáshoz. A gyógyszerkutatásban ezt úgy lehet értelmezni, hogy:

- mennyire erős a biológiai koncepció,
- mennyire validált a target,
- mennyire fejlett az assay-rendszer,
- van-e vezető molekula,
- mennyire ismert a hatásmechanizmus,
- milyen a preklinikai bizonyíték,
- és mennyire áll készen a program a klinikai belépésre.

A TRL gyógyszeripari haszna főleg abban áll, hogy segít:

- **portfóliót menedzselni,**
- **forrásokat priorizálni,**
- **befektetőknek, egyetemeknek, spin-offoknak és ipari partnereknek közös nyelvet adni,**
- valamint **döntési pontokat** definiálni.

Másképp fogalmazva: a TRL nem csak technikai mérőszám, hanem **stratégiai kommunikációs eszköz** is.

---

### 2. Miért nehéz a klasszikus TRL-t közvetlenül ráhúzni a drug discovery-re?

A gyógyszerkutatásban a „technológia” valójában többféle dolog lehet:

- egy **biológiai target,**
- egy **szűrőrendszer vagy platformtechnológia,**
- egy **kémiai sorozat,**
- egy **vezető molekula,**
- egy **gyógyszerjelölt,**
- vagy akár egy teljes **fejlesztési program.**

Ez problémát okoz, mert a klasszikus TRL azt feltételezi, hogy egyetlen technológiai objektum érik egyre tovább. A drug discovery-ben viszont több, egymásba ágyazott érettségi pálya fut párhuzamosan:

1. **Target readiness** – mennyire erős a biológiai célpont?
2. **Assay readiness** – mennyire robusztus a mérőrendszer?
3. **Hit/lead readiness** – van-e használható kémiai kiindulópont?
4. **Candidate readiness** – van-e klinikai jelölt?
5. **Program readiness** – készen áll-e a teljes csomag az IND/CTA szintre?

Ezért a gyógyszeriparban a TRL-t gyakran nem szó szerint, hanem **adaptált fejlesztési érettségi keretként** használják.

---

### 3. A drug discovery tipikus szakaszai TRL-logikában

Az alábbi felosztás egy jól használható, gyakorlatias megfeleltetés.

#### TRL 1 – Alapmegfigyelés, biológiai hipotézis

Ez a legkorábbi szint. Itt még nincs valódi fejlesztési program, inkább tudományos felismerésről van szó.

Jellemzők:

- új betegségmechanizmus felismerése,
- egy jelátviteli útvonal vagy fehérje szerepének feltételezése,
- omikai, genetikai, klinikai vagy irodalmi adatok alapján target-ötlet,
- korai biomarker-összefüggések.

Példa:

- Egy fehérjéről kiderül, hogy túlzottan expresszálódik bizonyos tumorokban.
- Genetikai asszociáció arra utal, hogy egy receptor szerepet játszik autoimmun gyulladásban.

Ezen a szinten a fő kérdés:

**érdemes-e egyáltalán továbbmenni?**

Kockázatok:

- gyenge okozati kapcsolat,
- csak korreláció, de nincs funkcionális bizonyíték,
- irreleváns vagy nem transzlálható modell.

---

#### TRL 2 – Konceptió megfogalmazása és kezdeti targetvalidáció

Itt a hipotézisből már kutatási program kezd formálódni.

Jellemzők:

- target prioritizáció,
- genetikai vagy farmakológiai targetmanipuláció,
- in vitro proof-of-concept,
- betegséggel összefüggő pathway-be való beágyazás,

- kezdeti translációs relevancia.

Példák:

- CRISPR knock-out vagy knock-down alapján a target csökkenti a kóros fenotípust.
- Ellenanyaggal vagy kis molekulával a target modulálása sejtes modellben javulást mutat.

Ezen a szinten fontos:

- target expression mintázat,
- disease relevance,
- druggability,
- safety concern-ek első felmérése.

A kulcskérdés:

**jó target-e ez, vagy csak érdekes biológia?**

---

### **TRL 3 – Kísérleti proof-of-concept és assay-fejlesztés**

Ez a szint már átmenet a tiszta biológia és az igazi discovery munka között.

Jellemzők:

- robusztus assay-k kialakítása,
- primary és orthogonal assay,
- kezdeti hit azonosítási stratégia,
- szerkezetbiológiai vagy ligandációs információ,
- reprodukálható target engagement bizonyíték.

Itt tipikusan:

- high-throughput screening assay,
- fragment screen,
- virtual screening,
- antibody discovery setup,
- cell-based functional model készül vagy validálódik.

Assay-oldali elvárások:

- reprodukálhatóság,
- érzékenység,
- specificitás,
- megfelelő dinamikataromány,
- zavaró tényezők kontrollja.

Ezen a ponton a kérdés:  
**lehet-e ebből valódi hit discovery kampányt indítani?**

---

#### **TRL 4 – Hit discovery**

Itt már találunk olyan molekulákat vagy biológiai entitásokat, amelyek modulálják a targetet.

Jellemzők:

- confirmed hit-ek,
- orthogonális megerősítés,
- kezdeti SAR,
- szelektivitási alapadatok,
- kezdeti ADME/profilozás,
- hit triage.

Ez lehet:

- kis molekula hit,
- antitest hit,
- peptid,
- PROTAC kiindulópont,
- RNS-alapú jelölt.

A legfontosabb kérdések:

- valódi-e a hit?
- specifikus-e?
- fejleszthető-e?
- kémiaailag tractable-e?
- van-e korai liability?

Tipikus buktatók:

- assay artifact,
- aggregátor molekulák,
- reaktív vegyületek,
- rossz oldhatóság,
- rossz reprodukálhatóság,
- nem target-mediált hatás.

---

#### **TRL 5 – Hit-to-lead**

Ebben a fázisban a hit-ekből strukturált optimalizáció indul.

Jellemzők:

- több vegyületsorozat összehasonlítása,
- SAR megerősítése,
- potency növelése,
- szelektivitás javítása,
- korai PK/PD összefüggések,
- in vivo proof-of-mechanism első jelei.

Ezen a szinten már nem az a kérdés, hogy „van-e valami”, hanem az, hogy:  
**melyik sorozatból lehet fejleszhető lead?**

Fontos szempontok:

- developability,
- szintetikus hozzáférhetőség,
- IP-pozíció,
- differenciálhatóság a versenytársaktól,
- biológiai reprodukálhatóság.

A hit-to-lead tipikusan az a pont, ahol sok akadémiai projekt megakad, mert innen kezdve már komoly **medchem, DMPK, in vivo farmakológia** és **projektfejelem** kell.

---

## TRL 6 – Lead optimization

Itt alakul ki a valóban komoly preklinikai jelölt.

Jellemzők:

- egy vagy kevés vezető sorozat marad,
- optimalizált potency, selectivity, exposure,
- PK javítása,
- korai toxicitási és safety panelek,
- formulációs megfontolások,
- dose-response és efficacy modellek,
- biomarker-kapcsolat erősödése.

Ez a szakasz már erősen döntésorientált:

- melyik vegyületből legyen candidate?
- elég jó-e a terápiás ablak?
- van-e mechanisztikus hitelesség?
- transzlálható-e emberbe?

A lead optimization végén gyakran már elvárt:

- ismételhető in vivo efficacy,
- expozíció-hatás kapcsolat,
- target engagement,
- safety flag-ek előzetes feltérképezése.

---

## **TRL 7 – Candidate selection / preklinikai fejlesztési jelölt**

Ez nagyon fontos küszöb. Ekkor lesz a discovery programból **fejlesztési program**.

Jellemzők:

- formális candidate nomination,
- fejlett DMPK csomag,
- safety pharmacology előkészítés,
- GLP tox terv,
- CMC/gyártási útvonal kidolgozásának kezdete,
- preklinikai regulatorikus stratégia.

Ezen a ponton már nem csak a biológia számít, hanem:

- gyárthatóság,
- stabilitás,
- tisztíthatóság,
- skálázhatóság,
- szennyezésprofil,
- formulálhatóság,
- szabályozási elfogadhatóság.

A fő kérdés:

### **IND/CTA-képes jelölt lesz-e belőle?**

Sok innováció itt bukik el, mert a korábbi kiváló farmakológia nem elég: a programnak ipari és regulatorikus értelemben is életképesnek kell lennie.

---

## **TRL 8 – IND/CTA enabling preklinikai csomag**

Itt a jelölt már majdnem humán vizsgálatra kész.

Jellemzők:

- GLP toxikológia,
- safety pharmacology,
- genotoxikológia, ahol releváns,
- bioanalitikai módszerek,

- GMP gyártás vagy annak megfelelő előrehaladás,
- CMC dokumentáció,
- stabilitási adatok,
- első klinikai protokoll előkészítése.

Ez a szint már erősen szabályozott. Itt a program érettsége nem csak tudományos, hanem **dokumentációs és minőségbiztosítási érettség** is.

A kulcskérdés:

**megvan-e minden a hatósági benyújtáshoz és az első humán adagoláshoz?**

---

### **TRL 9 – Klinikai belépés / first-in-human readiness vagy korai klinikai demonstráció**

A klasszikus TRL szerint ez a működő rendszer valós környezetben. Gyógyszerkutatásban ennek megfelelője lehet:

- **IND/CTA elfogadás,**
- **első humán vizsgálat megkezdése,**
- vagy bizonyos rendszerekben akár az első klinikai proof-of-concept.

Szigorúan nézve a discovery világában sokan már a klinikai belépést is „a discovery utáni” szakasznak tekintik. Ezért a drug discovery TRL felső vége gyakran átnyúlik a **preclinical development** és a **translational medicine** területére.

---

### **4. Egy praktikus, egyszerűsített gyógyszeripari TRL-térkép**

Sok szervezet egy leegyszerűsített modellt használ:

- **TRL 1–2:** target-ötlet és korai validáció
- **TRL 3–4:** assay és hit discovery
- **TRL 5–6:** hit-to-lead és lead optimization
- **TRL 7:** candidate selection
- **TRL 8:** IND-enabling preklinikai fejlesztés
- **TRL 9:** klinikai belépés

Ez azért hasznos, mert gyorsan megmondja, hogy egy projekt:

- még akadémiai korai kutatás,
  - már transzlációs szakaszban van,
  - vagy ténylegesen ipar-érett fejlesztési program.
- 

### **5. Milyen dimenziók alapján érdemes egy drug discovery projekt TRL-jét megítélni?**

A gyógyszerkutatásban nem szerencsés egyetlen számmal leírni mindent. Jobb több dimenziót külön értékelni.

**a) Biológiai érettség**

- target relevance
- disease causality
- humán genetikai alátámasztás
- biomarker kapcsolat
- target engagement bizonyíték

**b) Kémiai vagy molekuláris érettség**

- hit quality
- SAR mélység
- szelektivitás
- developability
- formulálhatóság

**c) Preklinikai farmakológiai érettség**

- in vitro és in vivo efficacy
- mechanizmusbizonyíték
- PK/PD kapcsolat
- reprodukálhatóság
- transzlációs modellek

**d) Safety és DMPK érettség**

- metabolikus stabilitás
- off-target kockázat
- toxikológiai előjelek
- expozíciós margin
- species-összehasonlítás

**e) CMC és fejlesztési érettség**

- szintézis és gyártás
- stabilitás
- analitika
- minőség
- skálázás

**f) Szabályozási és klinikai transzlációs érettség**

- IND/CTA tervezhetőség
- biomarker stratégia

- betegkiválasztási logika
- klinikai indikációs pozicionálás

Ez alapján sokkal informatívabb azt mondani, hogy egy projekt például: **össességében TRL 5, de biológiában TRL 6, CMC-ben csak TRL 3.**

Ez reálisabb képet ad, mint egyetlen szám.

---

## 6. Mi a különbség target TRL és asset TRL között?

Ez nagyon fontos fogalmi különbség.

### Target TRL

Azt mutatja, mennyire validált a **biológiai célpont**.

Kérdések:

- okozati szerepe van a betegségben?
- emberben releváns?
- gyógyszeresen modulálható?
- várhatóan biztonságos?

### Asset TRL

Azt mutatja, mennyire érett maga a **molekula vagy terápiás jelölt**.

Kérdések:

- elég erős és szelektív?
- alkalmas preklinikai fejlesztésre?
- van jó PK-ja?
- gyártható?
- átvihető klinikába?

Lehet olyan helyzet, hogy:

- a **target TRL magas**, mert a biológia nagyon erős,
- de az **asset TRL alacsony**, mert még nincs jó molekula.

És fordítva is:

- lehet jó molekulád, de a biológia gyenge,
  - ilyenkor a program még mindig kockázatos.
- 

## 7. Döntési kapuk a TRL-ek között

A gyógyszerkutatásban az egyes TRL-szintek között tipikusan **go/no-go döntések** vannak.

### TRL 1 → 2

Van elég adat ahhoz, hogy a targettel komolyan foglalkozzunk?

### **TRL 2 → 3**

Tudunk olyan assay-rendszert építeni, amivel a target megbízhatóan vizsgálható?

### **TRL 3 → 4**

Érdemes-e screenelni, van-e reális hit discovery útvonal?

### **TRL 4 → 5**

Vannak-e valódi hit-ek, amelyek optimalizálhatók?

### **TRL 5 → 6**

Van-e olyan lead sorozat, amelyből differenciált jelölt készülhet?

### **TRL 6 → 7**

Kijelölhető-e fejlesztési jelölt?

### **TRL 7 → 8**

Megéri-e a drága regulatorikus preklinikai csomagot elindítani?

### **TRL 8 → 9**

Készen áll-e a program első humán vizsgálatra?

A jó TRL-rendszer nemcsak minősít, hanem **döntési kritériumokat** is rendel ezekhez az átmenetekhez.

---

## **8. Milyen tipikus hibák vannak a TRL értékelésében drug discovery-ben?**

### **Túlbecsült targetvalidáció**

Sok projekt túl korán állítja magáról, hogy „validated target”, miközben valójában csak korrelációs adat áll rendelkezésre.

### **Assay readiness összekeverése a program readiness-szel**

Lehet kiváló assay-d, de attól még nincs fejleszthető programod.

### **Hit-ek túlértékelése**

A confirmed hit még nem lead, a lead még nem candidate, a candidate még nem klinikai program.

### **Biológiai szépség kontra translációs érték**

Nagyon elegáns mechanizmus is lehet klinikailag irreleváns.

### **CMC alulértékelése**

Akadémiai környezetben gyakori, hogy a gyárthatóság, stabilitás, formulálhatóság túl későn kerül elő.

### **Safety túl késői kezelése**

Korai off-target és tox jelek figyelmen kívül hagyása gyakori projektgyilkos.

---

## **9. Miért hasznos a TRL akadémiai translációban és spin-off építésben?**

Az egyetemek és kutatóintézetek sokszor azt mondják, hogy van egy „ígéretes gyógyszercélpontjuk” vagy „ígéretes molekulájuk”, de ez ipari oldalról túl homályos. A TRL itt közös fordítónyelv lehet.

Például:

- **TRL 2–3:** erős tudományos projekt, de még korai licencelésre
- **TRL 4–5:** korai partnering érdekes lehet
- **TRL 6–7:** spin-off, seed/Series A, vagy komolyabb pharma partner számára már vonzó
- **TRL 8+:** klinikai belépés előtt jelentős értéknövekedés

Befektetői és technológiatranszfer szempontból a TRL segít megfogalmazni:

- hol tart a projekt,
- mi hiányzik az értéknöveléshez,
- mire kell pénz,
- és mekkora a következő de-risking lépés.

---

## 10. Hogyan nézne ki egy jó, gyógyszerkutatásra adaptált TRL-keret?

Egy használható modell nem pusztán 1–9 pontszámot ad, hanem minden szinthez konkrét bizonyítékokat rendel.

Például:

### TRL 1

- humán vagy preklinikai adatból új targethipotézis

### TRL 2

- funkcionális targetvalidáció több modellben

### TRL 3

- validált assay, reprodukálható target engagement

### TRL 4

- megerősített hit-ek, orthogonális validáció

### TRL 5

- lead-alkalmas sorozat, korai DMPK és SAR

### TRL 6

- optimalizált lead, in vivo efficacy és PK/PD

### TRL 7

- candidate nomination csomag

### TRL 8

- IND-enabling preklinikai csomag

### TRL 9

- first-in-human vagy korai klinikai demonstráció

A legjobb rendszerek ehhez rendelnek:

- kötelező adatcsomagokat,
  - minőségi kritériumokat,
  - kill criteria-t,
  - és kockázati profilt.
- 

### 11. A TRL mellett milyen más kereteket használnak még?

A gyógyszerfejlesztésben a TRL önmagában ritkán elég. Gyakran kombinálják:

- **stage-gate modellekkkel,**
- **candidate selection criteria** rendszerekkel,
- **target product profile (TPP)** megközelítéssel,
- **critical path** elemzéssel,
- **de-risking milestone** logikával.

Valójában a TPP különösen fontos, mert a TRL azt mondja meg, hogy mennyire érett a projekt, míg a TPP azt, hogy **hová akarunk eljutni**.

A két rendszer együtt igazán erős:

- TPP = célállapot
  - TRL = jelenlegi érettség
  - gap analysis = mi hiányzik a továbblépéshez
- 

### 12. Példa: egy akadémiai small molecule projekt TRL-értékelése

Tegyük fel, hogy van egy gyulladáscsökkentő betegséghez kapcsolódó target.

#### Helyzet

- humán szövetben overexpresszált,
- CRISPR knockdown csökkenti a gyulladáscsökkentő markereket,
- van egy sejtes assay,
- találtak 12 confirmed hit-et,
- a legjobb sorozat 1–2  $\mu\text{M}$  aktivitású,
- szelektivitás még közepes,
- in vivo adat még nincs.

Ez valószínűleg kb. **TRL 4–5**.

#### Miért?

- targetvalidáció már túl van a puszta hipotézisen,
- assay működik,
- confirmed hit-ek vannak,

- elindult a hit-to-lead,
- de még nincs erős lead optimization és in vivo proof-of-concept.

Ha ugyanez a projekt már rendelkezik:

- nM tartományú vezető vegyülettel,
- jó szelektivitással,
- elfogadható microsomal stability-vel,
- egérmodellben efficacy-vel,
- target engagement biomarkerrel,

akkor inkább **TRL 6** körül jár.

Ha pedig már:

- candidate nomination történt,
- van fejlett preklinikai DMPK,
- indul a GLP tox,
- CMC útvonal megalapozott,

akkor **TRL 7–8**.

---

### 13. Mit jelent ez menedzsment és pályázati nyelven?

A drug discovery TRL kiválóan használható pályázatokban, innovációs tervekben és technológiatranszfer dokumentumokban. Például így:

- „A projekt jelenleg **TRL 3** szinten áll: targetvalidáció és assay-fejlesztés megtörtént, de hit discovery még nem zárult le.”
- „A tervezett munkacsomag célja a projekt **TRL 4-ről TRL 5-re** emelése confirmed hit-ek és korai hit-to-lead optimalizáció révén.”
- „A fejlesztés végére a program **TRL 6** szintet ér el, amelyet in vivo proof-of-concept, PK/PD kapcsolat és lead series kiválasztás támaszt alá.”

Ez sokkal meggyőzőbb, mint általánosan azt írni, hogy „ígéretes korai fázisú projekt”.

---

### 14. Összefoglalás

A **drug discovery TRL** lényege, hogy a gyógyszerkutatói program érettségét strukturáltan leírjuk az alapbiológiai hipotézistől a klinikai belépésig. A klasszikus TRL rendszer ugyan nem gyógyszeriparra született, de jól adaptálható, ha figyelembe vesszük, hogy a gyógyszerkutatásban több párhuzamos érettségi tengely van:

- targetvalidáció,
- assay-fejlettség,
- hit/lead minőség,
- preklinikai farmakológia,

- safety/DMPK,
- CMC,
- regulatorikus készenlét.

A gyakorlatban a legfontosabb, hogy a TRL ne csak címke legyen, hanem:

- **bizonyítékokhoz kötött állapotleírás,**
- **go/no-go döntési rendszer,**
- és **kommunikációs eszköz** kutatók, menedzserek, befektetők és ipari partnerek között.

Egy jó gyógyszeripari TRL-rendszer tehát nem azt mondja pusztán, hogy „ez egy jó projekt”, hanem azt, hogy:

**pontosan hol tart, mi van már meg, mi hiányzik, és mi a következő értéknövelő lépés.**