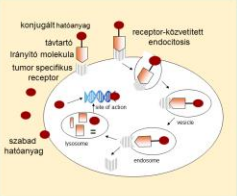
Célzott tumorterápiában fontos receptor fehérjék és azok jelátviteli változásának vizsgálata peptid–hatóanyag–polimer nanorendszer segítségével

Dr. Mező Gábor[1], Dr. Iván Béla[2], Dr. Kőhidai László[3]

[1] MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport, [2] MTA TTK AKI Polimer Kémiai Kutatócsoport, [3] Semmelweis Egyetem, GSI, Kemotaxis Munkacsoport

A tumorsejteken megjelenő sejtspecifikus vagy túltermelődött receptor fehérjéknek óriási jelentősége van a célzott, személyre szabott tumorterápiában. A terápia hatékonysága növelhető, ha egyszerre több receptor-típuson keresztül juttatunk különböző hatóanyagokat a tumorsejtekbe, amelyek így additív vagy szinergista módon fejthetik ki hatásukat. A peptidligandumaik kötődése után a receptorok azonban különböző jelátviteli útvonalakon és komplex folyamatokon át befolyásolhatják egymás expresszióját, szerkezetét (pl. foszforiláltság), jeltovábbító képességüket és endocitózisra való hajlamukat. Ezeknek a folyamatoknak az ismerete elengedhetetlen a megfelelő kombinált kezelés kidolgozásához. A kombinált célzott tumorterápia hatékonyságát befolyásoló fehérjeszintű változások feltérképezésére tesz kísérletet kutatócsoportjainkból létrehozott konzorcium egy peptid-hatóanyag-polimer nanorendszer segítségével.



Dr. Mező Gábor

MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

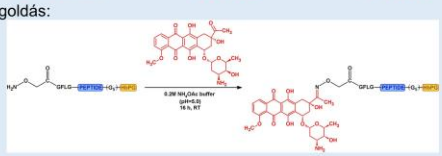
Két kiválasztott EGFR-hoz kötődő peptid konjugátuma:

Dau=Aoa-GFLG-LARLLT-NH_2 (Dau=Aoa-GFLG-D4)

Dau=Aoa-GFLG-YHWYGYTPQNV-NH_2 (Dau=Aoa-GFLG-GE11)

Oldékonysági problémák sejttenyésztő RPMI-1640 médiumban:

Megoldás:



A megvalósításban részt vesz: Pethő Lilla

Dr. Iván Béla

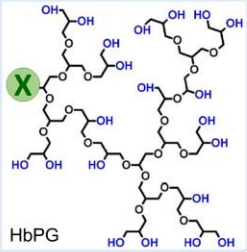
MTA TTK AKI
Polimer Kémiai Kutatócsoport

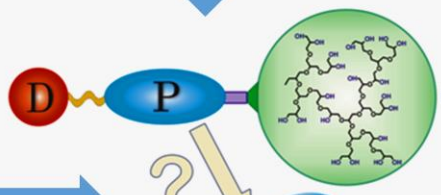
Polihidroxil karakterű makromolekula előállítása a komplex biokonjugátum megfelelő oldhatóságának elérése céljából

Feladatok:

- Polimer szintézis és karakterizálás
- Funkcionalizálás

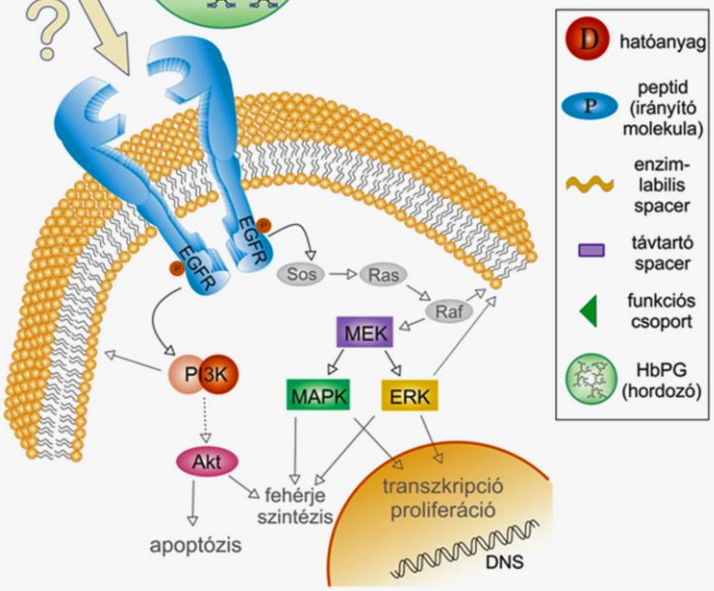
A megvalósításban részt vesz: Kasza György





A peptid-hatóanyag-polimer nanorendszer előállításával kapcsolatos eredményeket bemutattuk Bielefeldben (Németország) az alábbi konferencián:

5th Int. CeBiTec Research Conference Drug Conjugates for Directed Therapy



Dr. Kőhidai László

Semmelweis Egyetem, GSI, Kemotaxis Munkacsoport

Kísérleteinkben a fent ismertetett módon szintetizált, EGF receptorhoz kötődni képes peptid konjugátumok sejtbiológiai paraméterekkel mérhető hatásait vizsgáljuk. Ezek két fő útvonalát a (i) jelátviteli utakat is érzékenyen érintő receptor-moduláció (ld. monoklonális antitestek; tirozinkináz gátlók; kemopreventív anyagok alkalmazása) és a (ii) receptor internalizáció (pl. EGFR-STAT3-E2P1 komplex génszintű hatásai ciklin vagy iNOS termelődésre) multidimenzionális szignalizációi képviselik.

Modellül a tumorok sejtélettani jellemzőit (egészséges sejtektől eltérő kitapadás, sejtmozgás, osztódó képesség) jól reprezentáló, a hazai populációban magas incidenciával előforduló két daganatnak megfelelő sejtvonalat (HT-29 – colon adenocc.; MCF7 – emlőcc.) használunk. Vizsgálataink során az előállított konjugátumokkal (i) az EGFR jelátvitelére jellemző, csomóponti elemek (MEK-ERK, PI3K-AKT) aktivitását vizsgáljuk immuncitokémia/FACS elemzéssel; (ii) a sejtek adhézióját, migrációját és proliferációját mérjük impedimetriás úton, valósidejű rendszerben.

A megvalósításban részt vesz: Láng Orsolya és Lajkó Eszter

Megválaszolandó kérdések:

- A HbPG oldékonyságot növelő hatása és a biohasznosulásra valamint tumornövekedésre gyakorolt hatása összevetve a PEG-alapú konjugátumokkal.
- A konjugátummal történő kezelés hatására bekövetkező fehérje szintű változások megállapítása, különös tekintettel a jelátviteli csomópontok aktivitására és más a célzott tumorterápiában hasznosítható receptorok (pl. GnRH-R) kifejeződésére.