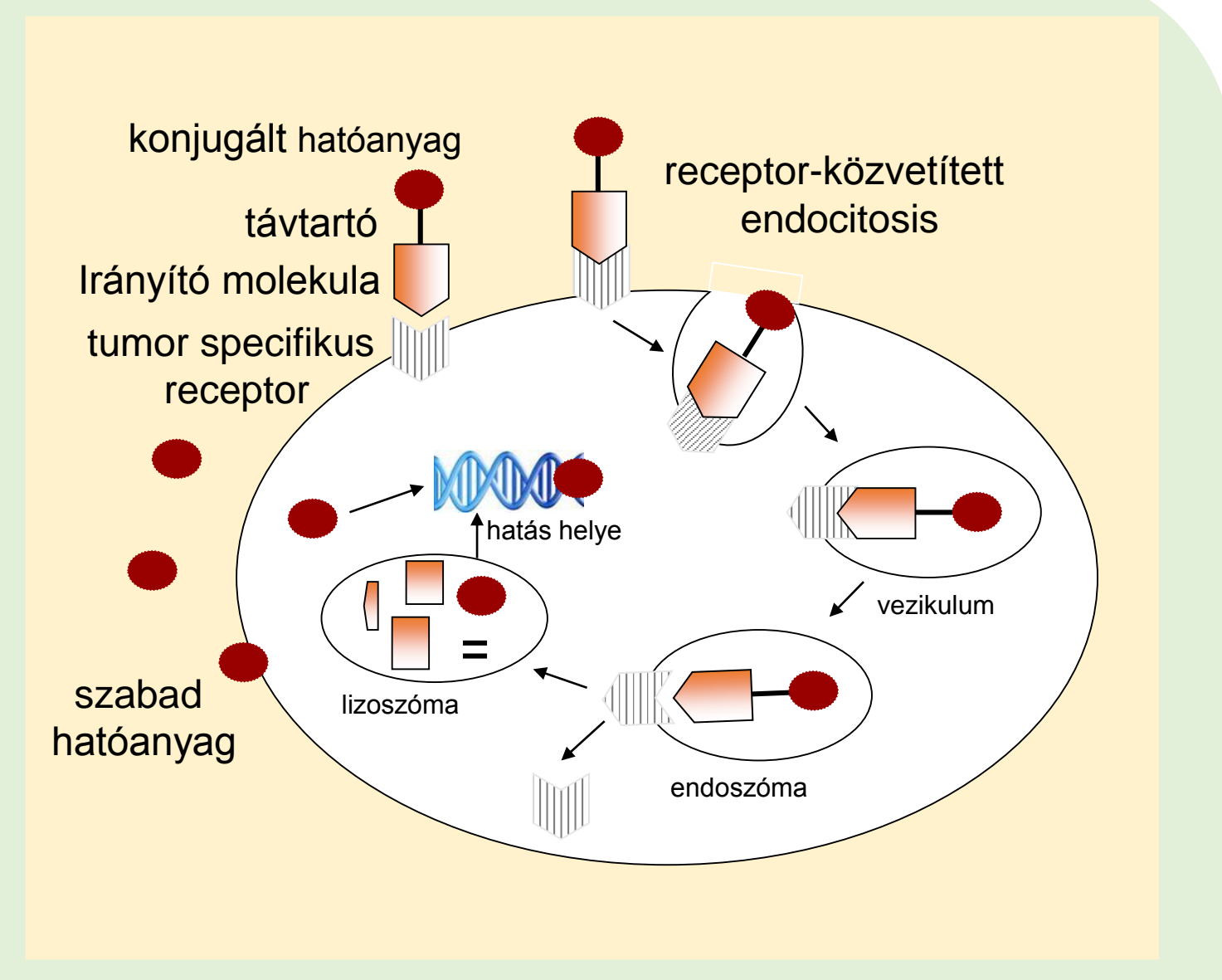


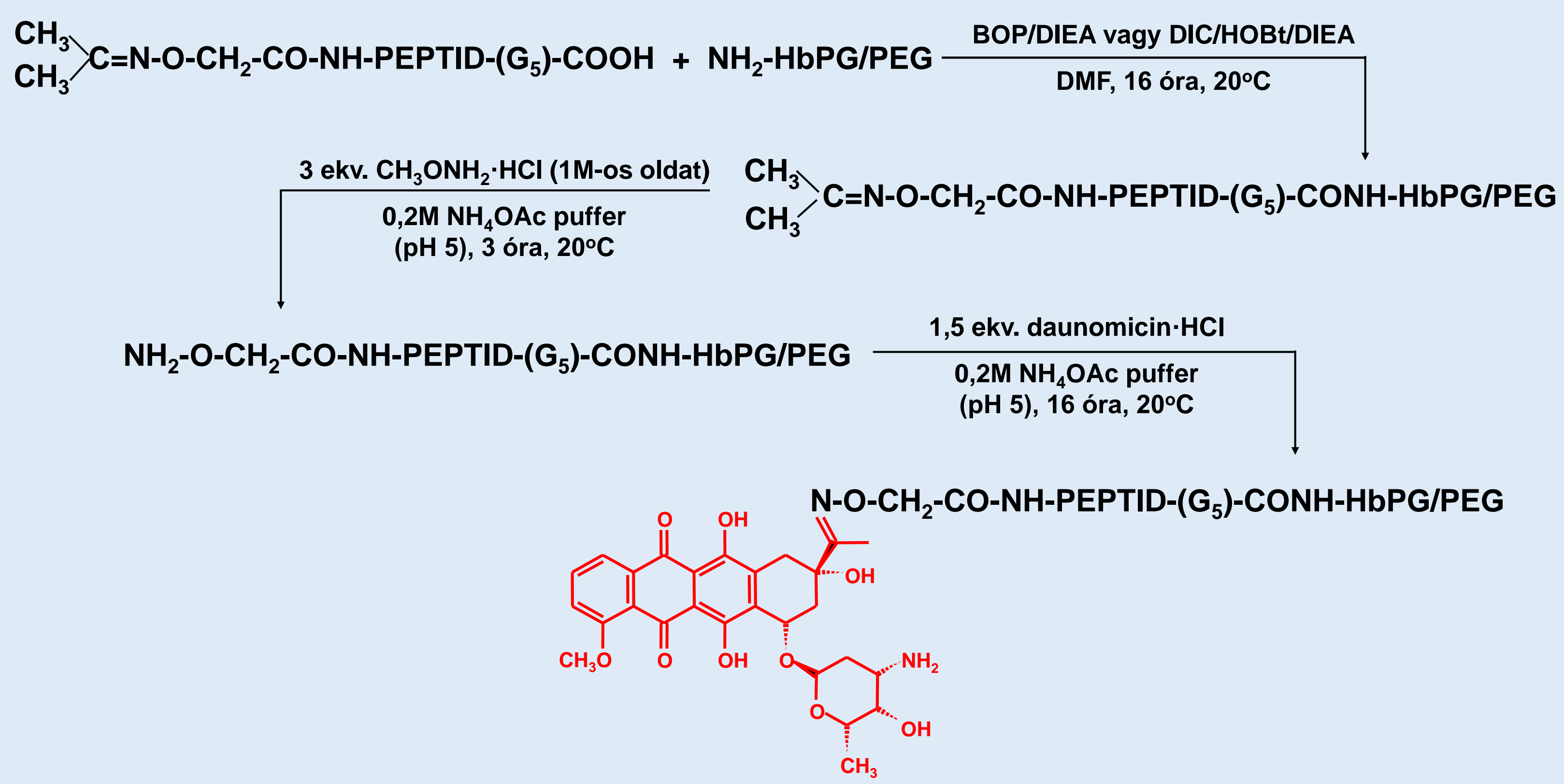
Dr. Mező Gábor¹, Dr. Iván Béla², Dr. Kóhidai László³

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 nagy jelentősége van a céltumorterápiában. A terápia hatékonyságát növelheti, 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 céltumorterápia hatékonyságát befolyásoló fehérjeszintű változások feltérképezésére megfelelő oldékonysággal rendelkező, aktív vegyületekre van szükség. A kutatócsoportjainkból létrehozott konzorcium egy új hatóanyag-peptid-polimer nanorendszer szerkezet kidolgozásával tett erre kísérletet.



Dr. Mező Gábor
MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport
A megvalósításban részt vett: Pethő Lilla

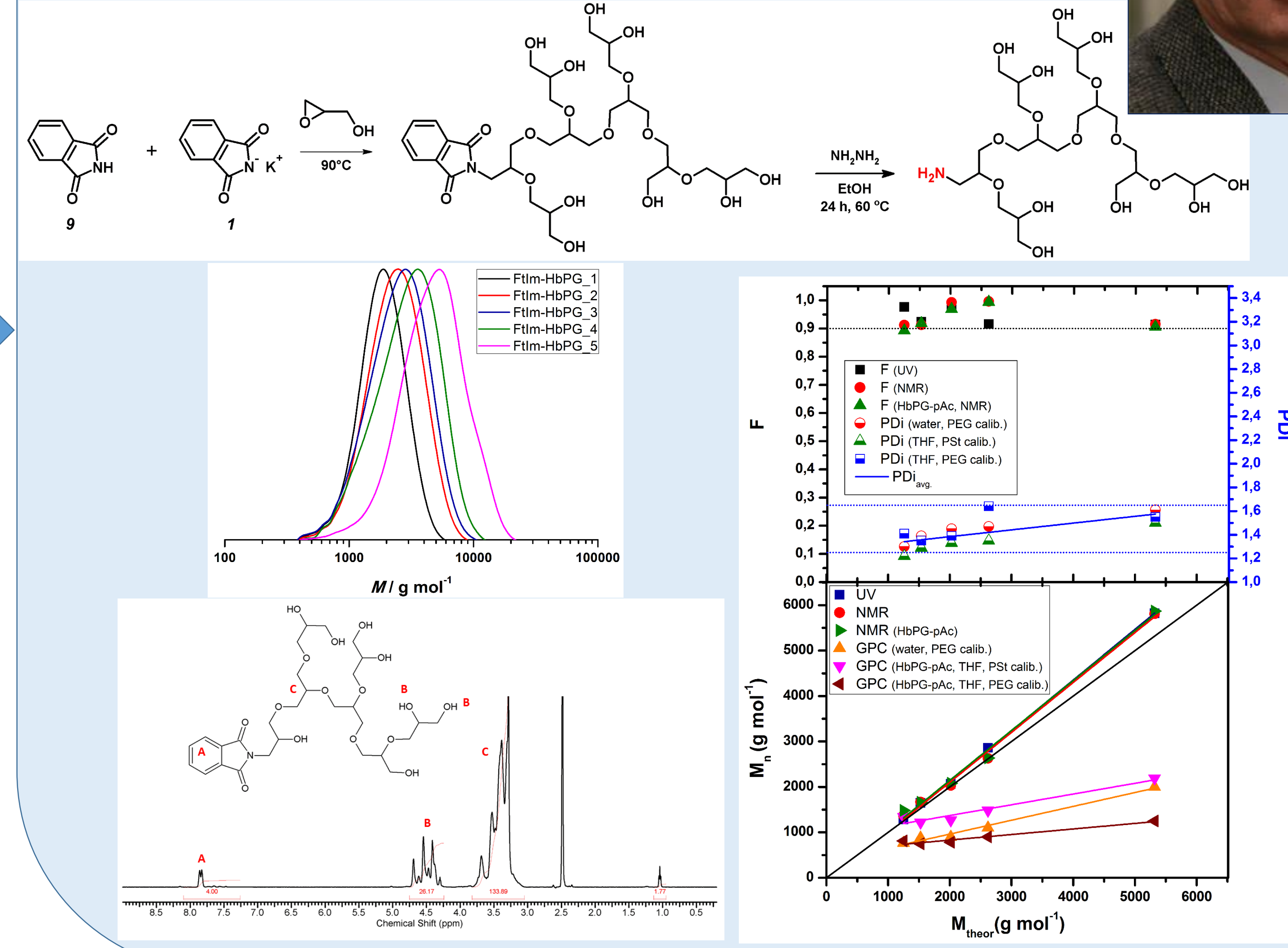


Szintetizált EGFR-hoz kötődő peptid konjugátumok:

- | | |
|---|--|
| Dau=Aoa-GFLG-LARLLT-HbPG ₁₀₀₀ | (Dau=Aoa-GFLG-D4-HbPG) |
| Dau=Aoa-GFLG-LARLLT-GGGGG-HbPG ₁₀₀₀ | (Dau=Aoa-GFLG-D4-G ₅ -HbPG) |
| Dau=Aoa-GFLG-LARLLT-PEG ₁₀₀₀ | (Dau=Aoa-GFLG-D4-PEG) |
| Dau=Aoa-GFLG-LARLLT-GGGGG-PEG ₁₀₀₀ | (Dau=Aoa-GFLG-D4-G ₅ -PEG) |
| Dau=Aoa-GFLG-YHWYGYTPQNV-HbPG ₁₀₀₀ | (Dau=Aoa-GFLG-GE11-HbPG) |
| Dau=Aoa-GFLG-YHWYGYTPQNV-GGGGG-HbPG ₁₀₀₀ | (Dau=Aoa-GFLG-GE11-G ₅ -HbPG) |
| Dau=Aoa-GFLG-YHWYGYTPQNV-PEG ₁₀₀₀ | (Dau=Aoa-GFLG-GE11-PEG) |
| Dau=Aoa-GFLG-YHWYGYTPQNV-GGGGG-PEG ₁₀₀₀ | (Dau=Aoa-GFLG-GE11-G ₅ -PEG) |

A HbPG kapcsolásánál a pentaglicin jelenléte segít (hozzáférhetőség), míg a PEG kapcsolásánál ront a kitermelésen (flexibilitás).
Oldékonyság: HbPG > PEG az azonos konjugátumok esetén

Dr. Iván Béla
MTA TTK AKI Polimer Kémiai Kutatócsoport
A megvalósításban részt vett: Kasza György



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

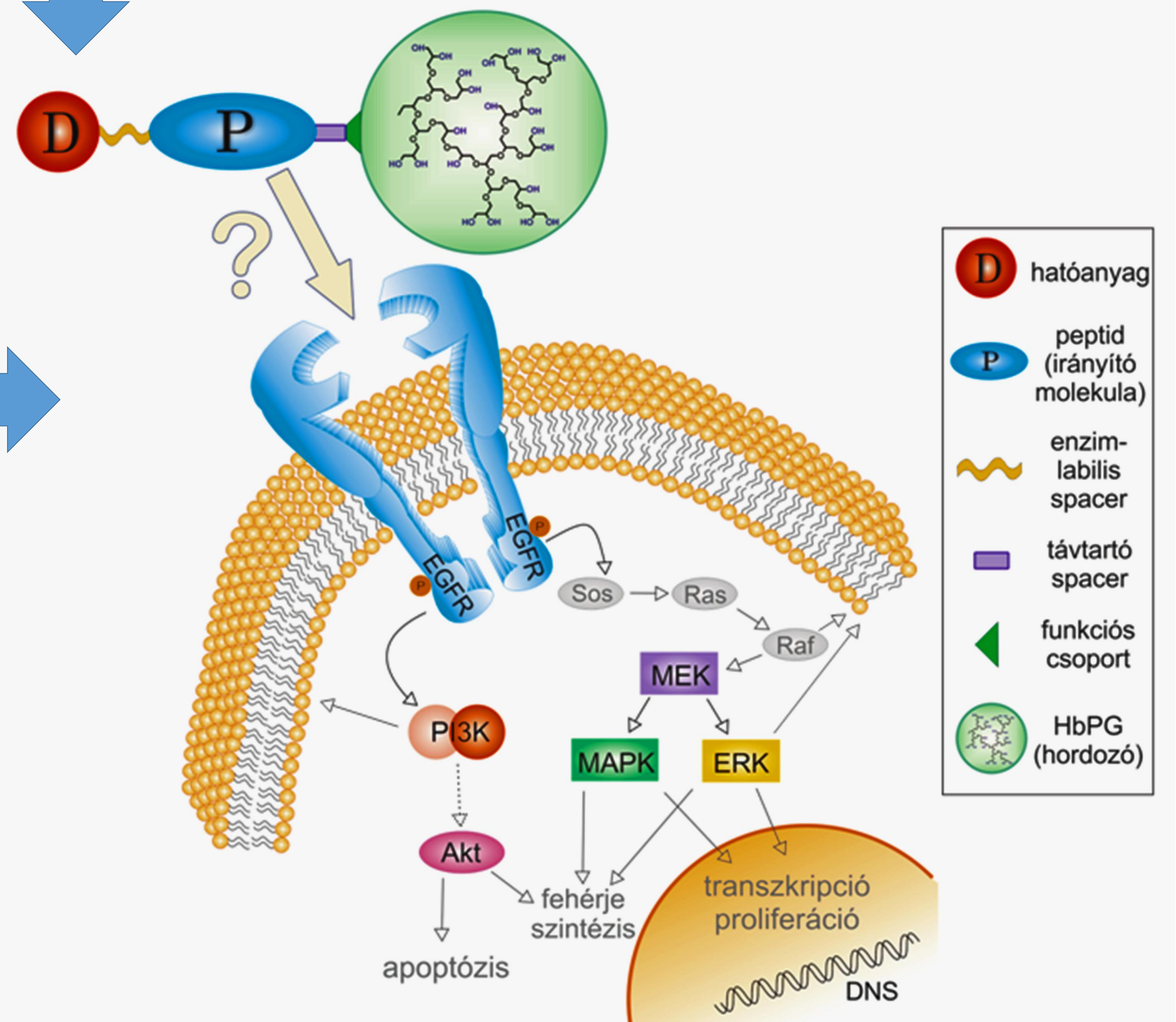
5th Int. CeBiTec Research Conference Drug Conjugates for Directed Therapy



Dr. Kóhidai László
Semmelweis Egyetem, GSI, Kemotaxis Munkacsoport
A megvalósításban részt vett: Láng Orsolya és Lajkó Eszter

A konjugátumok citotoxicitása HT-29 vastagbél adenokarcinóma sejteken (IC₅₀; 48 óra):

Dau=Aoa-GFLG-D4-HbPG (1)	6,47 μM	
Dau=Aoa-GFLG-D4-G ₅ -HbPG (2)	1,17 μM	
Dau=Aoa-GFLG-D4-PEG (4)	6,32 μM	
Dau=Aoa-GFLG-D4-G ₅ -PEG (3)	26,00 μM	
Dau=Aoa-GFLG-GE11-HbPG (2)	0,26 μM	
Dau=Aoa-GFLG-GE11-G ₅ -HbPG (1)	0,96 μM	
Dau=Aoa-GFLG-GE11-PEG (3)	1,08 μM	
Dau=Aoa-GFLG-GE11-G ₅ -PEG (4)	0,12 μM	



Következtetések:

- Sikeresen előállítottunk monofunkcionalizált hiperelágazásos poliglicidolt (HbPG), amely jobban növelte a rossz oldékonyságú és ezért a biológiai tesztekben nem használható konjugátumok oldékonyságát, mint a PEG.
- A HbPG-hez történő konjugálást a pentaglicin spacer elősegítette (térgátlás csökkentése), míg a PEG esetén gátolta, feltehetőleg a flexibilis molekularészek nehezebb találkozására révén.
- A lizoszómális enzim (Katepszin B) hatására hasadó GFLG spacer beépítésével minden esetben ugyanazt a metabolitot kapjuk Dau=Aoa-Gly-OH, így a biológiai hatás összehasonlítható.
- Ezek alapján elmondható, hogy a HbPG beépítése nem rontja, bizonyos esetekben javítja a tumorelles hatást a PEG-hez képest.