

Urokináz plazminogén aktivátor receptor blokkoló peptidok szintézise és konjugálása

Enyedi Kata Nóra, II. évf. vegyész MSc

ELTE TTK Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék

Témavezetők: **Dr. Mező Gábor** tudományos tanácsadó
ELTE-MTA Peptidkémiai Kutatócsoport

Statisztikai adatok alapján a daganatos megbetegedések a második helyen állnak a halálozási okok között. A rákos halálozások elsődleges oka azonban nem a primer tumorokban keresendő, hanem a betegség során kialakult áttétekben. Gyakran előfordul ugyanis, hogy bár a beteg primer daganatát sikeresen kezelik pl. sebészeti beavatkozás vagy sugárkezelés útján, a mikrometasztázisokat képző rákos sejtek mégis túlélnek a terápiás kezeléseket, és láthatatlanok maradnak a különböző klinikai képalkotó eljárások számára. Később, bizonyos külső behatások révén, vagy a mikrokörnyezet hatására ezek a nyugvó, szétszórott mikrometasztázisok makrometasztázisokká fejlődhetnek, majd proliferálni kezdenek és genetikailag tovább mutálódnak. Ennek eredményeként az áttétet létrehozó rákos sejt(ek) különböző fenotípusai jelennek meg, és a betegség kiújul.

Bár a különböző rákos megbetegedések kezelésére számos lehetőség nyílik, mégis ilyen esetekben a hagyományos kezelési módszerek önmagukban nem célravezetőek és kombinált terápiák alkalmazása válik szükségesszerűvé, azaz a hagyományos eljárás mellett gyógyszeres kezelést (kemoterápia) is alkalmaznak. Ekkor azonban figyelembe kell venni, hogy a kemoterápiás gyógyszerek döntő többsége nem elég szelektív. Ez nem csak a súlyos mellékhatásokban nyilvánul meg, hanem abban is, hogy az áttétek esetében közel sem lesz olyan hatékony, hiszen a nyugvó mikrometasztázisok, vagy akár a már kialakult szekunder tumorok genetikailag jelentősen eltérhetnek nemcsak a primer tumortól, de egymástól is.

A metasztázisok megjelenésének, illetve a rákos megbetegedés kiújulásának megelőzéséhez újabb, hatékonyabb eljárásokra van szükség. Munkám során ezért olyan peptid konjugátumok szintézisét tűztém ki célul, melyek a malignus tumorok további áttétképzésének megakadályozásában kapnának szerepet.

TDK munkám során olyan peptid-kimérák előállítását terveztem, amelyek egyszerre lehetnek képesek megakadályozni az urokináz plazminogén aktivátor rendszer extracelluláris mátrix degradációjában való részvételét, valamint kölcsönhatásba lépését a migrációt elősegítő integrinokkal. Ennek érdekében az irodalmi adatok alapján uPA antagonistaként az Å6-ot és egy kevésbé hatékony származékát, az Å8-ot választottam [1]. Mivel számos integrin lehet célpont, ezért a kiméra peptid másik komponenseként egy olyan nagy aktivitású, ugyanakkor a migrációt elősegítő integrinokra ($\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_5\beta_1$) viszonylag specifikus peptid antagonistát kerestem. Választásom ezért a ciklo[RGDfC] ciklopeptidre esett. A két választott receptor antagonistát egy flexibilis spaceren keresztül kapcsoltam össze, lehetővé téve a kettős receptor-blokkolást.

Az alkalmazható biológiai vizsgálatok számának bővítését szem előtt tartva anyagaim 7-dietilamino-3-karboxikumarin származékai is előállítottam, melyek alkalmasak a peptidok sejtekhez kötődésének vizuális vizsgálatára is.

Bár a biológiai vizsgálatok még zajlanak, mégis elmondható, hogy a vizsgált peptid-peptid konjugátum ígéretesnek bizonyult, és megfelelő optimalizálás esetén versenytársa lehet a jelenleg alkalmazott metasztázis gátló drogmolekuláknak.

[1] A. Berkenblit et al., *Gynecol. Oncol.*, 2005; **99**: 50-57.