

Alzheimer-kór diagnosztikájára alkalmas β -amiloid epitóp peptidet tartalmazó konjugátumok szintézise

Pethő Lilla, I. évf. Vegyész MSc

ELTE TTK Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék

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

Az Alzheimer-kór okozza az összes demenciák 2/3-át, ami 65 év felett a lakosság 5%-át, 80 év felett pedig 20%-át érinti. A betegséget egyelőre csak *post mortem* kórszövettani vizsgálattal lehet megállapítani, pedig az eddigi leletek azt mutatják, hogy az agyi elváltozások már sokkal, akár 3-4 évtizeddel korábban megjelennek, mint észlelhetőek a klinikai tünetek.

Az Alzheimer-kór okai még ma is ismeretlenek, a kutatások során csak feltételezések születtek eddig. Az egyik az amiloid kaszkád hipotézis, mely a β -amiloid peptid ($A\beta$) aggregációjával hozza kapcsolatba a betegséget [1].

Mivel az $A\beta$ szerepet játszhat a betegség kialakulásában, ezért fontos molekuláris célpont a betegek kezelésében. A kísérletek során meghatározták az $A\beta$ „plakk-specifikus” ($A\beta(4-10)$) és „plakk-védő” ($A\beta(21-37)$) epitópját [2]. Az utóbbit az $A\beta$ -autoantitestek ismerik fel, amik gátolják az aggregátumok kialakulását, és specifikusan csak az oligomer β -amiloidokhoz kapcsolódnak. Ennek ismeretében immundiagnosztikumok és immunterápiára alkalmas oltóanyagok állíthatók elő.

Munkám során szilárdfázisú peptidszintézissel β -amiloid epitóp peptideket tartalmazó konjugátumokat állítottam elő egy kis kapacitású, polietilén-glikol alapú gyantán totálszintézissel. Hordozóként tuftsin-származékokat alkalmaztam, és vizsgáltam, hogy szükséges-e az autoantitestekkel való kötődés kialakításához a tetratuftsin- (OT20), vagy elegendő a dituftsin-származék (OT10) is. A különböző hosszúságú oligotuftsinokhoz egy hosszabb $A\beta(21-37)$ és egy rövidebb $A\beta(30-37)$ epitópot is kapcsoltam a minimális epitóp meghatározására. Korábbi kutatásokban pentaglicin spacer alkalmaztak a hordozó és az epitóp között, ezért olyan konjugátumokat szintetizáltam, amelyekben nincs G_5 távtartó egység, hogy kiderüljön, megfelelő-e az így előállított konjugátum az antigén-antitest komplex kialakításához. A biokonjugátumok autoantitest-kötő képességét indirekt ELISA módszerrel ellenőriztük.

A kapott eredmények alapján megállapítható, hogy az autoantitestek kötődéséhez szükséges az OT20-származék, mert egyik OT10-konjugátum esetén sem lehetett kötődést kimutatni. Továbbá nem elegendő a rövidebb β -amiloid epitóp ($A\beta(30-37)$), hanem valószínűleg kell a korábban meghatározott teljes szekvencia ($A\beta(21-37)$) a hatás eléréséhez. Mivel a konjugátumok nem tartalmaztak G_5 távtartó egységet, ezért a mostani eredményeket a korábbiakkal összehasonlítva kijelenthető, hogy az autoantitestek megfelelő kötődéséhez szükséges a pentaglicin spacer beépítése.

[1] Hardy, J., Selkoe, D. J., *Science*, 297, 353-356 (2002)

[2] McLaurin, J., Cecal, R., Kierstead, M. E., Tian, X., Phinney, A. L., Manea, M., French, J. E., Lambermon, M. H., Darabie, A. A., Brown, M. E., Janus, C., Chishti, M., Horne, P., Westaway, D., Fraser, P. E., Mount, H. T., Przybylski, M., St George Hyslop, P., *Nature Med.*, 8, 1263-1269 (2002)