

# Tuftsin és tuftsin antagonisták alkalmazása irányított tumorterápiára alkalmas konjugátumokban

Czakó Éva, Kram Nassima Dorottya Vegyész MSc

ELTE TTK Kémia Intézet, Szerves Kémiai Tanszék

Témavezető: Dr. Mező Gábor tudományos tanácsadó

MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

Napjainkban a világon az egyik vezető halálozási oknak a rákos megbetegedéseket tekintik. Mivel rengeteg típusa van ennek a kórnek, ezért nincs rá általánosan alkalmazható gyógymód. Ellenben számos módszer létezik a kezelésére, melyeknek megvannak a maguk előnyei és hátrányai is. A cél viszont mindig ugyanaz; a lehető legszelektívebben elpusztítani a rákos sejteket. Erre a küzdelemre úgy tűnik, hogy nagyon ígéretes módszer az irányított tumorterápia, mely során az antitumor hatású drogot egy irányító molekulához kapcsoljuk (pl. peptidre) ami specifikusan kötődik a tumorsejteken túlexpresszált receptorokhoz. Így a hatóanyag szelektíven a rákos sejtbe juttatható [1].

Az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoportban évek óta foglalkoznak az irányított tumorterápiában alkalmazható tuftsin alapú biokonjugátumok szintézisével. Egy 20 aminosavból felépülő hordozót (OT20), amely a kutyából származó tuftsin analógra (TKPK) épül, már használták hatóanyag célba juttatására, és több *in vitro* biológiai vizsgálat során sikerrel alkalmazták [2].

A Tudományos Diákköri kutatómunkánk során nyolc, az irányított tumorterápiára potenciálisan alkalmas peptid-hatóanyag konjugátumot állítottunk elő. Irányító molekulaként tuftsint, egy négy aminosavból (TKPR) álló természetes tetrapeptidet, illetve tuftsin antagonistát (TKPPR) (vagy azoknak származékait) alkalmaztuk, melyekhez aminosavláncra keresztül oximkötéssel kapcsoltuk a rákellenes hatóanyagot, ami jelen esetben a daunomicin volt. A nyolc peptid – hatóanyag konjugátum segítségével vizsgáltuk, hogy a tuftsin egységek száma a peptidláncban, illetve egy enzimlabilis spacer beépítése az irányító molekula és a hatóanyag közé hogyan befolyásolja a biológiai aktivitást.

A peptideket szilárdfázisú peptidszintézissel állítottuk elő, majd a daunomicint oldatban kemoselektív ligációs eljárással kötöttük az aminosavcsoportot tartalmazó peptidhez. A konjugátumokat RP-HPLC módszerrel tisztítottuk, tisztaságukat analitikai HPLC-vel ellenőriztük, majd tömegspektrumukkal azonosítottuk azokat.

Az elkészített konjugátumok *in vitro* citosztázisát HL-60 promieloid leukémia sejt kultúrán vizsgáltuk, melyből kiderült, hogy azok a konjugátumok hatásosabbak, melyekben egy GFLG enzim labilis spacer is található. Ez azzal magyarázható, hogy más-más a konjugátumokból felszabaduló metabolit a két esetben, mivel a szabad hatóanyag nem keletkezik az oximkötésű konjugátumból. Annak viszont nincs szignifikáns hatása, hogy a tuftsin hány kópiában található meg a peptidláncban.

A leghatásosabb konjugátumnak a Dau=Aoa-GFLG-TKPPR-OH bizonyult, így a későbbiekben ezt a vegyületet még érdemes további biológiai vizsgálatoknak alávetni és hatásosságát akár *in vivo* vizsgálatok során tesztelni.

[1] Mező G., Hegedüs R., Szabó I., Célzott rákgyógyítás, *Természet Világa*, **2012.**, 143, 448-451.

[2] Mező G., Kalászi A., Reményi J., Majer Zs., Hilbert Á., Láng O., Kóhidai L., Barna K., Gaál G., Hudecz F., Synthesis, conformation and immunoreactivity of new carrier molecules based on repeated tuftsin-like sequence, *Biopolymers*, **2004.**, 73, 645-656.