

Fág könyvtárból kiválasztott peptidek alkalmazása irányító molekulaként a célzott tumorterápiában

Kiss Krisztina, III. évf. Kémia BSc

ELTE TTK Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék, MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

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

A vastagbélrák napjain egyik leggyakoribb rákos megbetegedése. 2012-ben 1,4 millió új esetet regisztráltak világszerte.[1] Az esetszámok kimagaslóan magasak a közép-európai régióban. Magyarország a harmadik ebben a rangsorban. Ezért különösen fontosak a vastagbél daganatok gyógyítására irányuló kutatások. Az utóbbi időben egyre nagyobb figyelem irányul az irányított tumorterápiára, amely azon alapul, hogy tumorelles hatású hatóanyagokat kapcsolnak olyan irányító molekulához, amely nagy szelektivitással ismeri fel a tumorsejteket. Kutatócsoportunkban az irányított tumorterápiával kapcsolatos kutatásokban kiemelt szerep jutott a gonadotropin releasing hormon (GnRH) és szomatostatatin hormon peptideknek, mint irányító molekuláknak.[2] A kutatások során a hormon peptidekhez közvetlenül vagy enzim labilis GFLG, illetve LRRY spaceren keresztül oxim-kötéssel kapcsolnak daunorubicint. Az így előállított konjugátumok igen hatásosnak mutatkoztak HT-29 humán vastagbél tumoron mind *in vitro*, mind *in vivo* körülmények között.

A dolgozatom során két fág könyvtárból kiválasztott HT-29 vastagbél tumorra specifikus lineáris illetve ciklopeptid (VHLGYAT, c[CPIEDRPMC]) daunomicin konjugátumait kívántam előállítani és azok antitumor hatását vizsgálni.[3,4] A konjugátumok tumorelles hatását összehasonlítottam a kutatócsoport által korábban előállított hormon peptid – daunomicin konjugátumok hatásával, hogy lássuk vajon a fág könyvtárból kiválasztott peptidek megfelelő alternatívái lehetnek-e a hormon peptideknek, mint irányító molekuláknak. A lineáris heptapeptidből három variánst szintetizáltam, míg a ciklikus peptidből kettőt sikerült, mivel a GFLG spacer tartalmazó variáns nagy aggregációs hajlama miatt nem szolgáltatta a kívánt peptidkonjugátumot. Elsőként a peptidhez aminooxiacetsavon keresztül közvetlenül kapcsolnak a daunorubicint oxim-kötéssel (Dau=Aoa-VHLGYAT-NH₂; Dau=Aoa-c[CPIEDRPMC]-NH₂), a többi variánsba a fent említett két spacer is beépítettük (Dau=Aoa-GFLG/LRRY-VHLGYAT-NH₂; Dau=Aoa-LRRY-c[CPIEDRPMC]-NH₂). A konjugátumokat HPLC-vel és tömegspektrometriával jellemeztük, citosztatikus hatásukat MTT teszt segítségével határoztuk meg, sejtbejutásukat pedig áramlási citometriával.

Az eredmények azt mutatják, hogy az így előállított konjugátumok, különösen a lineáris peptidszármazékok esetén hatékonyabban bejutnak a sejtekbe, mint a hormon peptidek, ugyanakkor tumorelles hatásuk kisebb, mint azoké. Ez valószínűleg azzal magyarázható, hogy a peptid hormon alapú irányító molekulák szerepe nem csak az irányító funkció, hanem önmagukban is van antitumor aktivitásuk. Ennek ellenére, azt mondhatjuk, hogy a fágkönyvtárból kiválasztott HT-29 sejtre specifikus peptidek alkalmasak hatóanyagok sejtbe juttatására, így az irányított tumorterápia céljára.

[1] http://www.wcrf.org/cancer_statistics/data_specific_cancers/colorectal_cancer_statistics.php

[2] Orbán E., Mező G., Schlage P., Csík G., Kulic Z., Ansorge P., Fellingner E., Möller H. M., Manea M.; *Amino acids*, 41, 469-483 (2011)

[3] Zhang Y., Chen J., Zhang Y., Hu Z., Hu D., Pan Y., Ou S., Liu G., Yin X., Zhao J., Ren L., Wang J.; *Journal of Biomolecular Screening*, 12, 429-435 (2007)

[4] Kelly K. A., Jones D. A.; *Neoplasia*, 5, 437-444 (2003)