

Vajsavval módosított GnRH-I és GnRH-II – hatóanyag konjugátumok szintézise és *in vitro* tumorelles hatásuk vizsgálata

Németh Ádám, Kémia BSc

MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

Témavezetők: **Dr. Mező Gábor** tudományos tanácsadó
MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport
Hegedüs Rózsa tudományos segéd munkatárs
MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

A rák világszerte egyike a legtöbb áldozatot követelő betegségeknek. A daganatos megbetegedésekből következő halálesetek száma mintegy 30%-kal csökkenthető lenne életmódváltással. De ha már kialakult a betegség, a gyógyításra kell összpontosítani. Mivel a rák kifejezés nem csak egy betegséget, hanem egy egész betegségcsoportot jelöl, magában foglalva körülbelül 130 féle daganatos megbetegedést, egyetlen átfogó gyógymód kifejlesztése sajnos lehetetlen. A különféle megbetegedések kezelésére számos módszer létezik: sebészeti beavatkozás, sugárterápia, hormonterápia, kemoterápia, immunterápia, irányított terápia. A gyakran alkalmazott kemoterápiás kezelések nagy része azonban nem rendelkezik megfelelő szelektivitással, így súlyos mellékhatásokhoz vezetnek.

Az irányított vagy célzott tumorterápia, amellyel a dolgozatomban is foglalkoztam, rendkívül hatékony módszernek ígérkezik. A terápia típus egyik válfaja azon alapul, hogy a hatóanyagot egy olyan irányítómolekulához kapcsolják, melynek receptora a tumoros sejteken nagy számban expresszálódik, így a hatóanyag specifikusan a rákos sejtekbe juttatható. Ezáltal nagymértékben csökkenthetőek a kezelések mellékhatásai. Erre a célra irányítómolekulaként például különféle peptideket (pl.: gonadotropin-releasing hormon: GnRH) használhatunk. A GnRH analógok nagy előnye, hogy önmagukban is tumorelles aktivitással rendelkeznek, ezzel tovább növelve a konjugátumok hatékonyságát.

Tudományos diákköri munkám során olyan GnRH – hatóanyag konjugátumokat állítottam elő, melyekben az irányítómolekula szerepét 4-es (vajsavval acilezett lizin) és 6-os (aminooxiacetilezett *D*-lizin) helyzetben módosított GnRH-I és GnRH-II származékok töltik be, hatóanyagként pedig oximkötésben daunorubicin szerepel. A kutatócsoport korábbi eredményei alapján a GnRH-III esetén a ⁴Ser – ⁴Lys csere, illetve a szóban forgó lizin ε-aminocsoportjának acilezése különböző rövid szénláncú zsírsavakkal nagymértékben növelte a konjugátumok enzimstabilitását, valamint tumorelles hatását. Ezek az eredmények a vajsav alkalmazása során voltak a legjobbak, ezért esett a választás az említett módosításokra a GnRH-I és GnRH-II irányítómolekulák esetén is. Vizsgálni szerettem volna ugyanis, hogy ez a módosítás a GnRH-I és GnRH-II származékok esetében is hasonlóan pozitívan befolyásolja-e a konjugátumok tumorelles hatását.

A GnRH származékokat szilárdfázisú peptidszintézissel állítottam elő. A peptidek RP-HPLC-vel való tisztítását és ESI-MS tömegspektrométerrel történő azonosítását követően a GnRH származékokat oximkötés kialakításával daunorubicinhez konjugáltam, oldatfázisban. Az előállított konjugátumok (GnRH-I(⁴Lys(nBu), *D*-⁶Lys(Dau=Aoa)) és GnRH-II(⁴Lys(nBu), *D*-⁶Lys(Dau=Aoa))) *in vitro* citosztatikus hatásának vizsgálata MTT-teszt alkalmazásával történt, HT-29 humán vastagbél karcinóma sejteken. Az eredmények azt mutatták, hogy a 4-es pozícióban, az oldalláncán vajsavval acilezett Lys beépítése a Ser helyére a GnRH-II esetén szignifikánsan növelte a tumorelles hatást, míg a GnRH-I származék esetén a hatásvnövekedés elhanyagolható mértékű volt. A kapott eredmények hozzájárulhatnak az irányított tumorterápiára alkalmas konjugátumok tervezéséhez.