

HER2 receptort célzó peptid és analógjainak szerkezet-hatás összefüggése a célzott tumorterápiában

Adorján Afrodité Emese, Kémia BSc

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

Témavezetők: **Pethő Lilla** Ph.D. hallgató
MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport
Dr. Mező Gábor tudományos tanácsadó
MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

A mellrák napjainkban az ötödik leggyakoribb daganatos megbetegedés mind a nők, mind a férfiak körében. Minden ötödik esetben HER2-pozitív (humán epidermális növekedési faktor receptor 2-es típusa) emlőrákot diagnosztizálnak, amelyre a gyors, agresszív betegségelfolyás jellemző, a HER2 által elindított szabálytalan, túlzott sejtosztódás miatt. Napjainkban egyre inkább előtérbe kerül a célzott tumorterápia, amely azon alapul, hogy tumorsejt-specifikus receptorokat céloznak irányító molekulához kapcsolt tumorelleses hatóanyaggal. Mivel a HER2+ daganatok általában invazívak, egyre elterjedtebb ilyen célpontú peptidek mint irányító molekulák feltérképezése fág könyvtárak, és molekula dinamikai (MD) modellezések segítségével.

Munkám során egy fág könyvtárból kiválasztott peptid (KCCYSL) analógjait kívántam előállítani és *in vitro* sejtbejutásukat vizsgálni.[1] Előzetes tanulmányban a KCCYSL szekvencia N-, illetve C-terminálison való módosításait, illetve azoknak receptorhoz való kötődésre gyakorolt hatását vizsgálták.[2] Kutatásom folyamán a két ciszteint helyettesítettem alaninnal, szerinnel, illetve az esetlegesen fellépő oxidáció gátlására Acm védőcsoporttal védett ciszteint építettem be. Két glicin tartalmú analógot is szintetizáltam, hogy megvizsgáljam, a ciszteinek közötti távolság növelése milyen hatással van a receptorcélzás hatékonyságára. Ezen analógok megépítése után egy előzetes tanulmány alapján kiválasztottam két olyan, MD szimulációs vizsgálat alapján feltérképezett szekvenciariészletet (GWWNPT, GYYNPT), amelyről megállapították, hogy kötődnek HER2 receptorhoz.[3] Így ezeket kombináltam a fentebb említett alaninnal helyettesített analóggal. A variánsokhoz 5,6-karboxifluoreszcint kapcsoltam mint fluoreszcens jelölőmolekulát. Az *in vitro* sejtbejutást áramlási citometriával vizsgáltuk MDA-MB-453 HER2+ humán emlőkarcinóma sejteken.

Az eredmények alapján megállapítható, hogy a KCCYSL analógok esetében a ciszteinek közötti távolság növelése rontja a peptid *in vitro* sejtbejutási képességét, míg a többi analóg esetében a sejt felvétel mértéke közel azonos volt az eredeti szekvenciáéval, viszont a szerin tartalmú variánsoknál jobb oldékonyságot tapasztaltunk. Ugyanakkor a KAAYSL analóg és a GWWNPT/GYYNPT szekvenciák kombinációjának sejt felvétele már kis koncentráció értéknél is kimagasló volt, ami jelentősen meghaladta az egyedi komponensekét. Ezen eredmények alapján tervezzük a szerin tartalmú KCCYSL analógok és a GWWNPT/GYYNPT peptidek kombinációjának szintézisét, illetve tumorelleses hatóanyaggal való konjugátumok előállítását különböző enzimlabilis spacereken keresztül.

[1] Karasseva, N.G., Glinsky, V.V., Chen, N.X., Komatireddy, R., Quinn, T.P.; *Journal of Protein Chemistry*, 21, 287-296 (2002)

[2] Larimer, B.M., Quinn, J.M., Kramer, K., Komissarov, A., Deutscher, S.L.; *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 21, 383-392 (2015)

[3] Geng, L., Wang, Z., Jia, X., Han, Q., Xiang, Z., Li, D., Yang, X., Zhang, D., Bu, X., Wang, W., Hu, Z., Fang, Q.; *Theranostics*, 6 (8), 1261-1273 (2016)