



PEPTIDKONJUGÁTUMOKKAL A TUBERKULÓZIS ELLEN

Horváti Kata (MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport)

Az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport tagjaként az elmúlt években Dr. Bősze Szilvia témavezetésével tuberkulózissal kapcsolatos kutatásokat végeztem.

A tuberkulózis kórokozójával a Föld egyharmada fertőzött, mely a fejlődő országokban komoly közegészségügyi problémát jelent. A betegség veszélyezteti a BCG oltott és nem oltott egyéneket is, mert az oltás nem nyújt egész életen át tartó védeltséget a tuberkulózissal szemben. Az összes tuberkulózisos megbetegedés több mint 5%-ában olyan baktérium fertőzi a beteget, mely rezisztens a jelenleg alkalmazott terápiára. A tuberkulózis elleni gyógyszerfejlesztés – melyet kiemelt prioritással kezel az Európai Unió és a WHO is – legnagyobb problémája, hogy a kórokozó különböző létformákat képes felvenni és az intracelluláris (sejten belüli) létforma ellen a legtöbb vegyület hatástalan.

Peptidek segítségével növelni tudjuk a hatóanyagok specifikus sejtfelvételét. Célul tűztük ki, hogy különböző tuberkulózis elleni hatóanyagokat peptid-hordozókhoz kapcsolunk, hogy növeljük az intracelluláris hatékonyságot. Elsőként izoniaziddal végeztünk kísérleteket, mely az egyik legrégebben alkalmazott antituberkulotikum. Az izoniazid rendkívül hatékony az extracelluláris baktérium ellen, de teljesen inaktív a sejten belüli kórokozóval szemben. Kísérleteinkben bizonyítottuk, hogy tuftsin-peptidhez kapcsolva az izoniazid hatékonyvá vált az intracelluláris baktériumok ellen. A peptidkonjugátumot polimer nanokapszulákba csomagolva orálisan adagolható származékokhoz jutottunk és bizonyítottuk a vegyületek hatékonyságát tuberkulózissal fertőzött tengerimalacokon¹.

Egy konzorciális együttműködés (TB-INTER) tagjaként *in silico* módszerek segítségével 28 új vegyületet írtunk le, melyek hatékonyak a tuberkulózis kórokozójával szemben. Számos származék előállításával és a szerkezet-hatás összefüggések vizsgálatával optimalizáltuk a vegyületeket, melyek így nanomólos nagyságrendben gátolnak. A legjobb hatást mutató vegyületeket peptidekhez konjugáltuk és bizonyítottuk a sejtfelvétel növelését és a peptidek hatékonyság-növelő hatását az intracelluláris kórokozón². *In vivo* tesztekben bizonyítottuk továbbá, hogy az újonnan leírt hatóanyagok és azok konjugált formái nem toxikusak és jelentős antibakteriális hatást mutatnak tuberkulózissal fertőzött állatokon³.

¹K. Horvati, et al. *Bioconjug Chem.* 2014, 25:2260-8.

²K. Horvati, et al. *Bioconjug Chem.* 2012, 23:900-7.

³K. Horvati, et al. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015, 95 S1:207-11.

A kutatásokat támogatta az MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíj, az NKFP Jedlik Ányos program (TB_INTER) és az OTKA (68358, 68285, 104275, 104928).