

## Pályázat Tudományos Díjra

Bánóczy Zoltán

Napjainkban az egyik vezető halálozási ok a különböző tumoros megbetegedésekkel kapcsolatos. Ezek nagyon sokfélék lehetnek, melyek kezelésére nem létezik közös gyógymód, sőt gyakran nem is tudjuk gyógyítani csak késleltetni a betegség előrehaladását. A tumorsejtek elleni hatóanyagok a leggyakrabban különböző mellékhatásokkal rendelkeznek. További problémát jelent, hogy a gyorsan osztódó tumorsejtek képesek rezisztenciát kialakítani az adott hatóanyag ellen.

Kutatásaim során olyan konjugátumok előállításával és vizsgálatával foglalkozom, melyek képesek lehetnek fokozni tumorelles hatóanyagok sejtbefutását, növelni azok szelektivitását ezáltal csökkentve a mellékhatásaikat vagy rezisztens sejteket újra érzékennyé tenni az adott hatóanyaggal szemben. A metotrexát egy régóta ismert és a klinikumban használt tumorelles vegyület. Azonban a tumorsejtek gyakran rezisztenseké válnak ellene. A rezisztencia kialakulásáért számos folyamat tehető felelőssé (1-3). Az egyik ilyen a poliglutamiláció csökkent mértéke. Ugyanis a sejtekben 3-8 glutaminsav kapcsolódik a metotrexáthoz, mely igen fontos a hatásának kifejtéséhez. A rezisztencia további oka lehet a metotrexát csökkent mértékű befutása. Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy sejtpenetráló peptidhez konjugálva a metotrexát újra hatékony lehet olyan rezisztens sejtek ellen, melyek csökkentették a befutását (4). A mi elképzelésünk az volt, hogy sejtpenetráló peptid mint hordozó molekula felhasználásával növeljük meg a pentaglutamilált metotrexát (MTX-Glu<sub>5</sub>) befutását és így tegyük érzékennyé a rezisztens sejteket. Ahhoz hogy optimalizálhassuk a konjugátumot két eltérő tulajdonságú sejtpenetráló peptidet alkalmaztunk, mint hordozó molekula: a penetratint és az oktaarginint. Minden konjugátumban a sejtpenetráló peptidek N-terminálisára építettük be a MTX-Glu<sub>5</sub> származékot. Néhány származékban enzimlabilis távtartót (GFLG tetrapeptid) építettünk a peptid és metotrexát származék közé. Összehasonlításként vizsgáltuk a metotrexát hasonló konjugátumait is. Két mellrák sejtvonalon tanulmányoztuk a konjugátumok *in vitro* tumor elleneshatását, egy metotrexátra érzékeny (MCF-7) és rezisztens (MDA-MB-231) sejtvonalon. A penetratin konjugátumai minden esetben hatékonyabbnak bizonyultak az oktaarginin konjugátumaihoz képest. Azok közül csak a GFLG távtartót és metotrexátot tartalmazó konjugátum mutatott közepes tumorelles hatást. Érdekes eredményt kaptunk a penetratin MTX-Glu<sub>5</sub>-öt tartalmazó konjugátumával; nagyon hatékony volt rezisztens

sejteken (hatása megegyezett a metotrexát érzékeny sejteken mutatott aktivitásával), ugyanakkor teljesen inaktív volta szenzitív sejtvonalon. Ha ebbe a konjugátumba enzim labilis távtartót is beépítettünk, akkor olyan konjugátumhoz jutottunk mely mindkét sejtvonalon nagyon hatékony volt.

A sejtpenetráló peptidek hordozóként történő alkalmazásának hatalmas irodalma van. Azonban ritka azon vizsgálatok száma, amelyekben összehasonlítják a konjugátumaik hatékonyságát annak függvényében, hogy milyen sejtpenetráló peptidet tartalmaz. Ennek tükrében kiemelkedő fontosságúak lehetnek az általunk elért eredmények. Ezek ugyanis rávilágítanak arra, hogy a sejtpenetráló peptid milyensége nagymértékben befolyásolhatja a sejtbe juttatandó molekula aktivitását. Szintén nagy jelentőségű eredmény, hogy sikerült olyan konjugátumot előállítanunk, mely a kiindulási vegyület hatékonyságával képes elpusztítani a tumorsejteket legyenek azok érzékenyek vagy rezisztensek az adott hatóanyagra (5).

1. F.M. Sirotnak et al, Cancer Res. 28 (1968) 75-80.
2. Y.G. Assaraf , Drug Resist. Updat. 9 (2006) 227-246.
3. D.E. McCloskey et al, J. Biol. Chem. 266 (1991) 6181-6187.
4. M. Lindgren et al, Biochem. Pharmacol. 71 (2006) 416-425.
5. I. Szabó et al, Eur. J. Med. Chem. 115 (2016) 361-368.