

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
KUTATÓHELYEINEK
2007. ÉVI TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI

I.

Matematika és természettudományok

Budapest
2008

A Magyar Tudományos Akadémia matematikai és természettudományi kutatóhelyeinek
beszámolóí alapján – az intézmények vezetőinek aktív közreműködésével –
szerkesztették az MTA Titkársága
Kutatóintézeti Főosztályának, valamint a
Támogatott Kutatóhelyek Irodájának a munkatársai

Javított, elektronikus kiadás

Banczerowski Januszné mb. főosztályvezető

Herczeg György
Redler László

Idei Miklós

ISSN 1418-835X

F.k.: Banczerowski Januszné

Akaprint Kft. F.v.: Freier László

ELTE PEPTIDKÉMIAI KUTATÓCSOPORT

Vezető: Hudecz Ferenc, az MTA doktora
1117 Budapest, Pázmány P. sétány 1/A., 1518 Budapest, Pf.32.
Telefon: 372-2828, Fax: 372-2620
e-mail: fhudecz@ludens.elte.hu

I. A kutatóhely fő feladatai a beszámolási évben

Biológiailag aktív peptidok és peptid konjugátumok tervezése és szintézise, szerkezet-hatás vizsgálatok, terápiás alkalmazás és diagnosztikumok kifejlesztésének céljából. Olyan nagy specifikitású peptid-antigének, illetve gyógyszerhatóanyagok kifejlesztése, amelyek hozzájárulhatnak olyan sokakat érintő betegségek korai diagnózisához és gyógyításához, mint például a rák, TBC, Alzheimer-kór, reumatoid arthritis, herpesz fertőzés.

A kutatási tevékenység három témára koncentrálnak:

- Rákkemoterápiás kutatások: A gyógyászatban alkalmazott daganatgátló szerek konjugátumainak szintézise célfelismerő/célbajuttató oligo- és polipeptidok felhasználásával, amelyek elősegítik a gyógyszermolekulák tumorsejt specifikitását, ezáltal csökkentve azok toxikus mellékhatásait. A konjugátumok *in vitro* és *in vivo* tumorelles hatásának vizsgálata és hatásmechanizmusuk feltérképezése.
- TBC kutatások: A *Mycobacterium tuberculosis* fertőzöttség korai kimutatása lineáris peptid epitópokra illetve ezek oligo- vagy polipeptid hordozóhoz kapcsolt konjugátumaira épülő teszt módszerrel, amelyek alkalmasak más fertőzések (pl. HIV) keresztreakcióinak kiszűrésére is. A TBC kezelésre bevált, illetve *in silico* módszerrel kiválasztott és hatékonynak bizonyult kismolekulák specifikitásának növelése peptidkonjugátumaik előállításával.
- Immunkémiai kutatások: A fent felsorolt betegségekhez kapcsolódó fehérjékből származó és módosított mesterséges peptid alapú "szuperantigének" szintézise diagnosztikai és szintetikus oltóanyag (vakcina) kifejlesztése céljából. A célfehérjék: mucin (MUC1, MUC2) glikoproteinek (rák), Herpes simplex vírus D glikoprotein, hősokk fehérjék, filaggrin (reumatoid arthritis), béta-amiloid (Alzheimer-kór).

II. Az év folyamán elért kiemelkedő kutatási és más jellegű eredmények, azok gazdasági-társadalmi haszna

Előállították a GnRH-III (Pyr-His-Trp-Ser-His-Asp-Trp-Lys-Pro-Gly-NH₂) daunomicinnel és doxorubicinnel készült konjugátumait. Vizsgálták a hormon és gyógyszermolekulát összekapcsoló kötés (amid, észter, oxim, hidrazon) szerepét a tumorelles hatás szempontjából. Az oxim-kötést tartalmazó konjugátum *in vivo* vizsgálata bizonyította, hogy a drog a konjugátumban is megtartotta tumorelles hatását, de kivédhető volt a kardiotoxikus mellékhatása. (a kutatásban résztvevő összes kutatók száma/ ebből a kutatócsoport tagjai: 7/5) Bizonyították, hogy a GnRH-III dimer származékai nemcsak *in vitro*, de *in vivo* is hatásosabban tumorelles szerek, mint az alapvegyület. A hormon dimer származékai i.p. adagolással közel 50%-os gátlást eredményeztek a C26 vastagbél tumor növekedésében. (8/4, szabadalom benyújtás alatt)

Előállítottak különböző hosszúságú oligoarginint (4,6,8 Arg egység) tartalmazó daunomicin konjugátumokat szukcinil vagy négyszógsav linkerrel a daunozamin aminocsoportján keresztül. Vizsgálták a konjugátumok *in vitro* citosztatikus hatását és sejtbejutását szentitív és rezisztens humán leukémia tumorsejtvonalakon (HL-60). Megállapították, hogy a konjugáció

típusa és az oligoarginin lánc hossza változó módon, de jelentősen befolyásolja a konjugátumok tumorellenes hatását. Megállapították, hogy a konjugátumok kisebb mértékben, de hatásosak rezisztens tumor sejteken is. (3/3)

Makromolekuláris hordozóhoz kapcsolt daunomicin illetve metotrexát sejt felvételi folyamatát vizsgálták J774 egér makrofág és MonoMac6 humán monocita sejt vonalakon. Megállapították, hogy a J774 sejtek a polianionos cAD-SuccEAK konjugátumot vették fel nagyobb mértékben, míg a MonoMac6 sejtekbe a polikationos cAD-SAK konjugátum jutott be leghatékonyabban. A konjugátumok felvétele koncentráció- és hőmérsékletfüggőnek bizonyult. (3/3)

A *Mycobacterium tuberculosis* fertőzöttség korai kimutatásához szintetikus lineáris peptideket készítettek (ESAT-6, CFP-10 fehérjékből), míg a 16 kDa fehérjéből származó epitóp peptid származékát makromolekuláris hordozókhoz (elágazó láncú polipeptid, tetratuftsin) kapcsolták. A peptidek és konjugátumok által kiváltott hatást *in vitro* teljes véren illetve perifériás vérből preparált PBMC (periferal blood mononuclear cells) sejteken határozták meg, ELISA, ELISPOT tesztek és áramlási citométer alkalmazásával. (6/3)

Jelenleg alkalmazott és *in silico* módszerrel kiválasztott potenciális antituberkulotikumok mycobactericid hatását vizsgálták, és egyes, hatékony szerves kismolekula konjugációját valószínűsítették meg a hatóanyag oldékonyságának növelése és sejtbejutásának fokozása érdekében. (6/3)

Megállapították, hogy a szervezetben a beta-amiloid ellen termelődő ellenanyag a peptid 21-37 szakaszát ismeri fel. A szervezetben termelődött ellenanyag kvantitatív mérésére ELISA módszerrel alapuló diagnosztikai eljárást dolgoztak ki. A hatékony ellenanyag felismeréshez számos konjugátumot készítettek, amelyekben az A β -21-37 szekvencia oligotuftsin (Ac-[TKPKG]₄-NH₂) hordozóhoz kapcsolódik különböző számban és orientációban. Ezen konjugátumok segítségével optimalizálták a kimutatási eljárást. (3/1, szabadalom benyújtás alatt)

Előállítottak szérumban ELISA mérésekre alkalmas filaggrin, vimentin és kollagén peptideket tartalmazó „Multipin” peptidárat. A kiválasztott peptideket 100-100 szérumban mintával (RA, SLE, OA) vizsgálták, a felismerés szelektivitását és specifitását elemezték. (4/2)

Autoimmun betegségek kezelésére bispecifikus konjugátumokat fejlesztettek ki. Ezek a B-sejt-receptor és az Fc γ receptor keresztkötése révén alkalmasak lehetnek a B-sejt aktiváció gátlására. (6/3)

Lineáris, ciklikus, D-aminosavat tartalmazó epitópok és konjugátumok lebomlását vizsgálták humán szérumban, illetve patkánymáj lizoszóma-preparátumban. A bomlásprofil alapján javaslatot tettek a hasítást végző enzimekre vonatkozóan. (3/3)

Új módszert dolgoztak ki tetraetilén-glikol alapú spacer molekula előállítására, melyben tetraetilén-glikol diaminból és borostyánkősav-anhidridből egy lépésben, kapcsolószer nélkül állítottak elő amino és karbonsav funkciókat tartalmazó TEG építőelemet. A molekula védett változata aminosav-származékként alkalmazható peptidszintézis során. Segítségével peptidek vízoldékonysága jelentősen fokozható. (3/3)

III. Hazai és nemzetközi kapcsolatok bemutatása

Hazai kapcsolatok: ELTE Szerves Kémiai Tanszék, Immunológiai Tanszék, Biokémiai Tanszék; Matematikai Tanszék, BME, Szerves Kémiai Tanszék; SE Biofizikai és Sugáregészségügyi Intézet, Immunológiai, Sejtbiológiai és Genetikai Intézet, Gyógyszerhatástani Tanszék, 3. sz. Belgyógyászati Klinika, Központi Immunológiai

Laboratórium; Pécsi Tudományegyetem Immunológiai és Biotechnológiai Intézet; Anatómiai Intézet, Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék; Országos Onkológiai Intézet; MTA Kémiai Kutatóközpont; MTA KOKI; MTA SZBK Biokémiai Intézet, Enzimológiai Intézet; ORFI; Richter G. Vegyészeti Gyár Rt; REANAL; Diagon Rt.

Nemzetközi kapcsolatok: Department of Experimental and Health Sciences, Pompeu Fabra University, Barcelona; Cell Biology, Purpan Medical School, Toulouse III University, France, Department of Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, Konstanz University, Konstanz, Germany; Department of Medical Microbiology, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; Department of Molecular Pathology, University of Palermo, Palermo; Institute of Food Science and Technology CNR, Avelino, Italy; Department of Chemistry, University of Ioannina, Ioannina, Greece; Department of Pathology, Oxford University, Institute of Chemistry, Kyoto University, Kyoto, Japan, A.I. Cuza University, Iasi, Romania.

Oktatás: PhD témavezetés (8 fő), V. éves diploma-témavezetés (3 fő), tudományos diákköri témavezetés dolgozattal (5 fő). Fő- és speciális kollégiumok, gyakorlatvezetés (biológus, vegyész, tanárszak), PhD előadássorozatok. Előadások tanár továbbképzés keretében. ERASMUS Oktatói és Hallgatói Mobilitás (Konstanz-i Egyetem, 1-1 fő).

IV. Fontosabb elnyert hazai és nemzetközi pályázatok rövid értékelése

GVOP-AKF: A csoport két programban vett részt (autoimmunbetegségek diagnosztikája, valamint Uracil-DNS endonukleáz molekuláris biológiai alkalmazásai témakörben) (közreműködők), amelyeket 2007-ben sikeresen befejeztek. OTKA: Két új program indult (témavezető), négy téma kutatása folytatódott (tumor terápia, TBC és autoimmun betegségek diagnosztikája és terápiája témakörökben); Két ETT pályázat, amely tumorelleses hatóanyagok szelektivitásának növelését tűzte ki célul, eredményesen folytatódik. Két TÉT program fejeződött be a partnerek megaláztatására és új együttműködési lehetőségek figyelembevételével: A Magyar-Román (témavezető) Magyar-Olasz (témavezető). A Magyar-Francia (témavezető) és a Magyar-Dél-Afrikai program folytatódik.

V. Az év folyamán megjelent jelentősebb publikációk, szabadalmak és más bemutatható eredmények

1. Banóczy Z, Tantos A, Farkas A, Tompa P, Friedrich P, Hudecz F: Synthesis of cell-penetrating conjugates of calpain activator peptides. *Bioconjug Chem.* 18: 130-7. (2007)
2. Mező G, Czajlik A, Manea M, Jakab A, Farkas V, Majer Z, Vass E, Bodor A, Kapuvári B, Boldizsár M, Vincze B, Csuka O, Kovács M, Przybylski M, Perczel A, Hudecz F: Structure, enzymatic stability and antitumor activity of sea lamprey GnRH-III and its dimer derivatives. *Peptides*, 28: 806-20 (2007)
3. Miklán Z, Szabó R, Zsoldos-Mády V, Reményi J, Bánóczy Z, Hudecz F: New ferrocene containing peptide conjugates: synthesis and effect on human leukemia (HL-60) cells. *Biopolymers*, 88: 108-14 (2007)
4. Tőke O, Tugyi R, Uray K, Hudecz F: Solution structure of the all L- and D-amino acid-substituted mucin 2 epitope peptides. *Bioch. Biophys Res Commun.*, 358: 739-42 (2007)
5. Udvarnoki K, Cervenak L, Uray K, Hudecz F, Kacsokovics I, Spallek R, Singh M, Füst G, Prohászka Z. Antibodies against C-reactive protein cross-react with 60-kilodalton heat shock proteins. *Clin Vaccine Immunol.*, 14: 335-41 (2007)

VI. A kutatóhely 2007. évi tudományos teljesítményének főbb mutatói

A kutatócsoport neve: ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

Átlagléttség ¹ :	9	Ebből kutató ² :	7
PhD, kandidátus:	6	MTA doktora:	1
35 év alatti, intézeti állományban levő fiatal kutatók száma:		levelező tag:	0
		rendes tag:	0
			2
Az év folyamán megjelent összes (tud. és ismeretterjesztő) publikáció száma ³ :			36
Az év folyamán megjelent összes tudományos publikáció száma ⁴ :			36
<i>Ebből</i> impakt faktoros publikáció magyarul:	0	idegen nyelven:	16
nemzetközi együttműködés keretében:	19	SCI által regisztrált folyóiratban:	16
összesített impakt faktor ⁵ :	44,883	összes hivatkozás száma ⁶ :	188
összes hivatkozás száma önidézetek nélkül:			139
<i>Magyarul</i> könyv/monográfia ⁷ :	0	könyvfejezet:	0
<i>Idegen</i> nyelven könyv:	0	könyvfejezet:	18
		jegyzet:	0
		jegyzet:	0
Tud. fokozat megszerzése ⁸ : PhD:	1	MTA doktora:	0
		levelező tag:	0
		rendes tag:	0
Elfogadott találmányok, szabadalmak száma ⁹ :	0	<i>ebből</i> külföldön:	0
Értékesített szabadalmak száma:			0
Nemzetközi rendezvényen tartott tudományos szóbeli előadások száma ¹⁰ :	12	poszterek száma:	7
Tanácsadói tevékenységek száma ¹¹ :			0
Nemzetközi tud. bizottsági tagság:	10	Nemzetközi folyóirat szerk. tagság:	3
Rendszeres hazai felsőfokú oktatási tevékenységet végzők száma ¹² :			6
Ebből doktori iskolákban oktatók száma:	3	Doktori iskolát vezetőik száma:	0
Elméleti kurzusok száma ¹³ :	4	Gyakorlati kurzusok száma:	3
TDK munkát készítő hallgatók száma:	6	Diplomamunkát:	3
Felsőfokú graduális és posztgraduális oktatott órák száma ¹⁴ :		PhD-t:	9
			442
Az időszak folyamán a teljes költségvetési támogatás összege ¹⁵ :			34 MFt
Fiatal kutatói álláshelyek száma ¹⁶ :	0	Teljes saját bevétel:	78,8 MFt
Saját szabadalmi, know how és szerzői jogi bevétel ¹⁷ :			0 MFt
Az év folyamán művelt OTKA témák száma:			8
	A tárgyévre vonatkozó szerződésállomány:		13,7 MFt
Az év folyamán művelt NKTH pályázat témáinak száma ¹⁸ :			9
NKFP:	2	A tárgyévre vonatkozó szerződésállomány:	24,7 MFt
Egyéb:	8	A tárgyévre vonatkozó szerződésállomány:	9,4 MFt
NFT témák száma ¹⁹ :	3	A tárgyévre vonatkozó szerződésállomány:	13,3 MFt
Nemzetközi pályázati forrásból művelt témák száma ²⁰ :			0
EU forrásból:	0	A tárgyévre vonatkozó szerződésállomány:	0 MFt
Egyéb:	0	A tárgyévre vonatkozó szerződésállomány:	0 MFt
Nem pályázati külső megrendelés keretében művelt témák száma:			3
	A tárgyévre vonatkozó szerződésállomány:		17,7 MFt
Külső alvállalkozókkal kötött szerződésállomány ²¹ :			0 MFt