

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA  
KUTATÓHELYEINEK  
2010. ÉVI TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI

I.

Matematika és természettudományok

Budapest

2011

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

Szarka László főosztályvezető

Gaugecz Janka  
Herczeg György  
Hegedűs Éva  
Kárpáti Mária  
Redler László

Idei Miklós

## ELTE PEPTIDKÉMIAI KUTATÓCSOPORT

Hudecz Ferenc, az MTA levelező tagja  
1117 Budapest, Pázmány P. sétány 1/A.; 1518 Budapest, Pf.32.  
telefon: 1-372 2828; fax: 1-372 2620  
e-mail: fhudecz@ludens.elte.hu; honlap: <http://peptid.chem.elte.hu>

### I. A kutatóhely fő feladatai 2010-ben

Biológiailag aktív peptidek és peptid konjugátumok tervezése és szintézise, szerkezet-hatás vizsgálatok, terápiás alkalmazás és diagnosztikumok kifejlesztésének céljából. Nagy specificitású peptid-antigének illetve gyógyszerhatóanyagok kifejlesztése sokakat érintő betegségek (pl. rák, TBC, Alzheimer-kór, reumatoid arthritis) korai diagnózisa és/vagy gyógyítása céljából. A kutatási tevékenység három témakörre koncentrálódik:

- Rákkemoterápiás kutatások: A gyógyászatban alkalmazott daganatgátló szerek konjugátumainak szintézise célfelismerő/célbajuttató oligo- és polipeptidek felhasználásával, amelyek elősegítik a gyógyszermolekulák tumorsejt specificitását, ezáltal csökkentve azok toxikus mellékhatásait. A konjugátumok *in vitro* és *in vivo* tumorelles hatásának vizsgálata és hatásmechanizmusuk feltérképezése.
- TBC kutatások: A *M. 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 hatékonyak bizonyult kismolekulák specificitásának növelése peptidkonjugátumaik előállításával.
- Immunkémiai kutatások: A fenti betegségekhez kapcsolódó fehérjékből (pl. mucin, glikoproteinek, filaggrin, béta-amiloid), származó és módosított mesterséges peptid alapú “szuperantigének” szintézise diagnosztika, és/vagy szintetikus vakcina kifejlesztése céljából.

Részvétel a felsőoktatásban (BSc, MSc és PhD) előadóként, gyakorlatvezetőként és témavezetőként, a tehetséggondozásban (TDK témavezetés), a természettudományos ismeretterjesztésben.

### II. A 2010-ben elért kiemelkedő kutatási és más jellegű eredmények

#### a) Kiemelkedő kutatási és más jellegű eredmények

Új vinblasztin származékot tartalmazó oligoarginin peptid konjugátumcsaládot állítottak elő, amelyben a vinblasztin 16-os pozíciójában Trp-t tartalmaz. Felfedezték, hogy az Arg<sub>n</sub> (n = 4, 6 vagy 8) kapcsolási reakció során két izomer keletkezik, amelyeket NMR spektroszkópiai módszerekkel azonosítottak. Megállapították, hogy a szenzitív illetve multidrog rezisztens HL-60 sejteken aktiv konjugátumok hatása a peptidlánc hosszától jelentős mértékben függ. Megfigyelték, hogy a két izomer között lényeges különbség volt a tubulin polimerizációjára gyakorolt hatásban *in vitro* és *in vivo* egyaránt. Az L-Trp tartalmú konjugátum nagy szelektivitást mutatott a mitotikus orsóra gyakorolt hatásban.

Szintetizálták az oxim-kötést tartalmazó GnRH-III hormon daunomicin konjugátum GFLG spacer szakaszt tartalmazó variánsát. Összehasonlító vizsgálatokban bizonyították, hogy – szemben a szabad daunomicinnel – a konjugátumok nem toxikusan egészséges BDF-1 egereken *in vivo*. Kétféle tumor-sejtvonalon (MCF-7 emlő, HT-29 vastagbél) *in vitro* a két konjugátumot hatékonyak találták, az MCF-7 sejteken a hatás 5-7-szer erősebbnek bizonyult. HT-29 tumorban szenvedő egerek esetében 40 % illetve 50 %-os tumornövekedés gátlást lehetett elérni a kezelési protokoll függvényében.

Új daunomicin – elágazó lánccú polipeptid konjugátumokat állítottak elő. E vegyületekben kationos, anionos vagy amfoter, valamint oktaargininnel módosított polimer polipeptidhez kapcsolódik az antraciklin hatóanyag. A sejtbefutás mértékét humán (MonoMac6, HL-60) illetve egér (J774, L1210) sejtvonalakon, valamint egér csontvelő makrofágokon tanulmá-

nyozva megállapították, hogy a hordozó szerkezete döntő mértékben meghatározza a konjugátumok bejutását a sejtbe. Az oktaarginin jelenléte a konjugátumban jelentősen növelte a konjugált daunomicin sejtfelvételét.

A korábban előállított, *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv tenyészetben hatékony T sejt epitóp peptiddel konjugált izoniazid (INH) transzportsajátságait vizsgálták különböző összetételű modell foszfolipid membrán monorétegeken többféle módszerrel (AFM mikroszópia, tenziometria, vibráció spektroszkópia). Megállapították, hogy a szabad INH hatóanyaghoz képest a peptid konjugáció jelentősen megnöveli a membránon történő átjutás képességét.

Nemzetközi szabadalmakat kaptak az Alzheimer betegség korai diagnosza illetve terápiája céljából kidolgozott epitóp specifikus peptid – biokonjugátumokra vonatkozóan.

### **b) Párbeszéd a tudomány és a társadalom között**

2010-ben az MTA Kémiai Osztály nyilvános „Magyar tudomány nap” rendezvényen, valamint a Bruckner termi előadássorozat keretében 1-1 előadásra került sor, továbbá egy MTA székfoglaló előadásra hangzott el. Az ELTE 375 évfordulón, az ELTE-SOTE ünnepi konferencián ugyancsak elhangzott egy tudományos ismeretterjesztő előadás. Az ELTE nyilvános tudományos ismeretterjesztő programjai közül az „Alkimia ma” sorozatban két munkatárs tartott illetve tart előadást, 2010-ben a fordított TDK rendezvényen három előadásra került sor. Az ELTE Innovációs napján rendszeresen részt vesz a csoport, a tárgyévben öt posztert mutattak be. Ezen kívül rádió- illetve TV megkereséseknek tettek eleget. A csoportból hárman vettek részt kutatási pályázatok (OTKA, NKTH, ETT) bírálatában. A csoport magyar és angol honlapja szintén segíti a párbeszédet.

### **III. A kutatóhely hazai és nemzetközi kapcsolatai 2010-ben**

Közös publikációval, kutatási projekttel dokumentált, élő hazai kapcsolatok: ELTE Szerves Kémiai Tanszék, Fizikai Kémiai Tanszék, Immunológiai Tanszék, Analitikai Kémiai Tanszék; Matematikai Tanszék; BME, Szerves Kémiai Tanszék; SE Biofizikai és Sugár-egészségügyi Intézet, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, 1.sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Országos Onkológiai Intézet; Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, MTA Kémiai Kutatóközpont; MTA KOKI, MTA SZBK Biokémiai Intézet, Enzimológiai Intézet; ORFI; Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, Metrimed Kft, Soft Flow Hungary Kft, Servier Research Institute of Medicinal Chemistry, Richter G. Vegyészeti Gyár Rt.

Közös publikációval, kutatási projekttel dokumentált, élő nemzetközi kapcsolatok: Department of Experimental and Health Sciences, Pompeu Fabra University, Barcelona, Spain; Cell Biology, Purpan Medical School, Toulouse III University, France, Department of Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, Konstanz University, Germany; Institute of Chemistry, University of Graz, Austria; Department of Inorganic and Organic Chemistry, Charles University, Prague, The Czech Republic; Institute of Biochemistry, CNR, Napoli, Italy; Faculty of Health Sciences, University of Cape Town, South Africa; Philips Research Laboratories, Aachen, Germany.

Tudományos célú utazások: konferencia kiutazások, valamint a kétoldalú közös kutatások folytatását célzó rövid tanulmányutak (1 hét – 1 hónap). A kutatócsoport hat tagja, összesen kilenc alkalommal utazott külföldre (Spanyolország, Olaszország, Franciaország, Németország). Vendégkutatóként a csoportban hét látogatót (MIT, Cambridge, USA; Institute of Protein Research, CNR, Napoli, Italy; University of Konstanz, Konstanz, Germany) fogadtak 1-3 hét időtartamra. A csoport nyolc tagja mutatta be eredményeit hat nemzetközi konferencián (31<sup>st</sup> European Peptide Symposium, Denmark, 30<sup>th</sup> European Workshop for Rheumatology Research, Germany), 3<sup>rd</sup> International Nano Bio Conference

2010, Zürich, Switzerland, 5<sup>th</sup> International Peptide Symposium, Japan, International Conference on Antimicrobial Research, Spain).

Oktatás: PhD témavezetés (8 fő, ebből 2 fő védett), diploma-témavezetés (11 fő), tudományos diákköri (TDK) témavezetés dolgozattal (2 fő). Fő- és speciális kollégiumok, gyakorlatvezetés (biológus BSc, kémia BSc, vegyész MSc, környezettudomány BSc), PhD előadássorozatok, TDK dolgozat/szakdolgozat/PhD dolgozat bírálata, vizsgáztatás. Előadások tanár továbbképzés keretében. ERASMUS Oktatói és Hallgatói Mobilitás (Konstanz University, Helsinki University).

#### IV. A 2010-ben elnyert fontosabb hazai és nemzetközi pályázatok rövid bemutatása

Egy új NKTH - ANR francia-magyar közös (témavezető) kutatási, valamint egy OTKA program (közreműködő) indult, autoimmun betegségek diagnosztikája és terápiája témakörben. Egy új OTKA program foglalkozik sejtpenetráló peptid-konjugátumok kutatásával (témavezető). További két OTKA által támogatott program kezdődött el a tumorellenes szerek és diagnosztikumok terén (mindkettőben közreműködő). A csoport részt vesz az ELTE TÁMOP kutatóegyetemi program megvalósításában (peptidkémiai kutatások). Egy ismételt elnyert NKTH-TÉT (magyar-dél-afrikai) program keretében *M. tuberculosis* korai kimutatására alkalmas peptidekkel foglalkoznak (témavezető). Egy új MTA-CNR programban tumorellenes peptid konjugátumok hatását elemzik proteomikai módszerekkel (témavezető). Három OTKA programban és egy ETT programban (témavezető) folytatódott a kutatás (tumorellenes hatóanyagok célbajuttatása, *M. tuberculosis* ellenes szerek témakörökben). További egy OTKA-programban (neuropeptidek) folyik az együtműködés (közreműködő). Ugyancsak folytatódott a munka az NKTH (Jedlik) kutatásban *M. tuberculosis* ellenes szerek vonatkozásában (közreműködő) és egy TÉT program keretében a Magyar-Spanyol (témavezető).

#### V. A 2010-ben megjelent jelentősebb tudományos publikációk

1. Bánóczy Z, Gorka-Kereskényi Á, Reményi J, Orbán E, Hazai L, Tikési N, Oláh J, Ovádi J, Béni Z, Háda V, Szántay Jr. Cs, Hudecz F, Kalaus Gy, Szántay Cs: Synthesis and in vitro antitumor effect of vinblastine derivative-oligoarginine conjugates. *Bioconjugate Chemistry*, 21: 1948-1955 (2010)
2. Bojnik E, Babos F, Magyar A, Borsodi A, Benyhe S: Bioinformatic and biochemical studies on the phylogenetic variability of proenkephalin-derived octapeptides. *Neuroscience*, 165 :542-552 (2010)
3. Hill K, Péntes CsB, Schnöller D, Horváti K, Bösze Sz, Hudecz F, Keszthelyi T, Kiss É: Characterisation of the membrane affinity of an isoniazide peptide conjugate by tensiometry, atomic force microscopy and sum-frequency vibrational spectroscopy, using a phospholipid Langmuir monolayer model. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 12:11498-506 (2010)
4. Mező G, Manea M: Receptor-mediated tumor targeting based on peptide hormones. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 7: 79-96 (2010)
5. Szabó R, Bánóczy Z, Mező G, Láng O, Kőhidai L, Hudecz F: Daunomycin-polypeptide conjugates with antitumor activity. *Biochim. Biophys Acta*, 1798: 2209-2216 (2010)
6. Przybylski M, Manea M, Hudecz F, Mező G: Bioconjugates comprising A.beta.-autoantibody-specific epitopes for active immunotherapy and diagnosis of Alzheimer's disease. *Eur. Pat. Appl.* (2010), EP 2143447, *PCT Int. Appl.* WO 2010003691 (2010)

## VI. A kutatóhely főbb mutatói 2010-ben

A kutatóhely neve: ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

<b>1. LÉTSZÁMADATOK</b>			
Átlagléttség <sup>1</sup> :	9	Ebből kutató <sup>2</sup> :	8
PhD, kandidátus:	0	MTA doktora: 1	Rendes tag és levelező tag: 0
Az intézethez kötődő akadémikusok száma <sup>3</sup> :		2	
35 év alatti, intézeti állományban levő fiatal kutatók száma <sup>4</sup> :		1	
<b>2. PUBLIKÁCIÓK</b>			
Az év folyamán megjelent összes (tud. és ismeretterjesztő) publikáció száma <sup>5</sup> :		24	
Az év folyamán megjelent összes tudományos publikáció száma <sup>6</sup> :		24	
Tanulmány, cikk <sup>7</sup> hazai tud. folyóiratban	magyarul: 1	idegen nyelven:	23
<i>külföldi</i> folyóiratban	magyarul: 0	idegen nyelven:	23
<i>Ebből</i> impaktfakt. publ, térkép	magyarul: 0	idegen nyelven:	22
Könyv <sup>8</sup>	magyarul: 0	idegen nyelven:	0
Könyvrész, könyvfejezet <sup>9</sup>	magyarul: 0	idegen nyelven:	18
<b>3. HATÁSTÉNYEZŐS ÉS IDÉZETTSÉGI MUTATÓK</b>			
Összesített impaktfaktor <sup>10</sup> :	55,23	Összes független hivatkozás száma:	248
Összes hivatkozás száma <sup>11</sup> :	333		
<b>4. TUDOMÁNYOS FOKOZAT, ILL. CÍM MEGSZERZÉSE 2010-BEN</b>			
Tud. fokozat megszerzése <sup>12</sup> :	PhD: 2	MTA doktora:	0
<b>5. SZELLEMI ALKOTÁSOK VÉDELME</b>			
Nemzeti úton megadott oltalmak száma <sup>13</sup> :	0	külföldi oltalmak száma <sup>14</sup> :	2
<b>6. RÉSZVÉTEL A TUDOMÁNYOS KÖZÉLETBEN</b>			
Nemzetközi rendezvényen tartott tudományos előadások száma <sup>15</sup> :		5	
		poszterek száma:	25
Nemzetközi tud. bizottsági tagság:	1	Nemzetközi folyóirat szerk. tagság:	3
Tanácsadói tevékenységek száma <sup>16</sup> :	3		
<b>7. A HAZAI FELSOÓKTATÁSBAN VÉGZETT TEVÉKENYSÉG</b>			
Rendszeres hazai felsőfokú oktatási tevékenységet végzők száma <sup>17</sup> :		6	
Témavezetések száma: TDK munka:	3	Diplomamunka (BSc):	4
Diplomamunka (MSc):	3	PhD:	4
<b>8. PÉNZÜGYI ADATOK</b>			
Az időszak folyamán a teljes költségvetési támogatás összege <sup>18</sup> :		31,7	MFt
Fiatall kutatói álláshelyek száma <sup>19</sup> :	1,0	Teljes saját bevétel:	119,6 MFt
Saját szabadalmi és szerzői jogi bevétel:		0	MFt
Az év folyamán művelt OTKA pályázati témák száma:		7	
A tárgyévre vonatkozó bevétel és támogatás:		28,3	MFt
Az év folyamán művelt NKTH pályázat témáinak száma:		7	
NKFP:	1	A tárgyévre vonatkozó bevétel:	40,5 MFt
Egyéb:	6	A tárgyévre vonatkozó bevétel:	48,9 MFt
ÚMFT témák száma:	0	A tárgyévre vonatkozó bevétel:	0 MFt
Az év folyamán művelt egyéb hazai pályázati témák száma:		0	
A tárgyévre vonatkozó bevétel és támogatás:		0	MFt
Nemzetközi pályázati forrásból művelt témák száma:		0	
EU forrásból:	0	A tárgyévre vonatkozó bevétel:	0 MFt
Egyéb:	0	A tárgyévre vonatkozó bevétel:	0 MFt
A tárgyévre vonatkozó vállalkozási bevétel:		1,9	MFt