

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
KUTATÓHELYEINEK
2011. ÉVI TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI

I.

Matematika és természettudományok

Budapest
2012

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

Hegedűs Éva
Herczeg György
Redler László
Sugár Éva

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 2011-ben

Biológiailag aktív peptidek és peptid konjugátumok tervezése és szintézise, szerkezet-hatás vizsgálatok, terápiás alkalmazás és diagnosztikumok kifejlesztésének céljából. Nagy specifitású peptid-antigének illetve gyógyszerhatóanyagok kifejlesztése sokakat érintő betegségek (pl. tumor, TBC, Alzheimer-kór, reumatoid arthritis) korai diagnózisa és/vagy gyógyítása céljából.

Rákkemoterápiai kutatások: A gyógyászatban alkalmazott daganatgátló szerek konjugátumainak szintézise célfelismerő/célbajuttató oligo- és polipeptidek felhasználásával, amelyek elősegítik a gyógyszermolekulák tumorsejt specifitását, 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 specifitásának 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 2011-ben elért kiemelkedő kutatási és más jellegű eredmények

a) Kiemelkedő kutatási és más jellegű eredmények

Új, Erb2 receptor ligandum oligopeptidet és daunomicint (Dau) tartalmazó konjugátumot állítottak elő és tanulmányozták hatását olyan tumorsejteken, amelyek eltérő mértékben tartalmaznak Erb2 receptort. A HL-60 humán leukémia sejteken végzett proteomikai vizsgálatok alapján megállapították, hogy a konjugátum vagy szabad Dau kezelt sejtek protein expressziós profilja nemcsak a kezeletlen sejtektől, de egymástól is jelentős mértékben eltér.

Szintetizálták új, az oxim-kötést tartalmazó GnRH-III hormon Dau konjugátum származékokat. Összehasonlító vizsgálatokban észrevették, hogy a 4-es pozícióban *N*-Me-Ser vagy Lys(Ac) aminosavszármazékot tartalmazó konjugátumok enzimatis stabilitása kiemelkedő izolált enzimekkel (tripszin, pepszin) szemben illetve humán szérumban és patkány lizoszoma preparátumban. A ⁴Lys(Ac)-konjugátum jelentős *in vivo* tumorelles hatást mutatott C26 tumoros egereken.

Előállítottak olyan új antimetabolit típusú tumorelles szer (pemetrexed) peptid konjugátumokat, amelyekben egyidejűleg van jelen – tandem topográfia szerint - sejtpenetráló sajátságú oktaarginin és bizonyos metasztázisok kialakulásban szerepet játszó E/P-selectin specifikus oligopeptid. Megállapították, hogy a „hibrid” peptidhordozó *in vitro* körülmények között jelentős citotoxikus hatást mutat NCI-H358 humán tüdőkarcinóma sejteken.

Oligopeptid palmitinsavval módosított származékával konjugált izoniazid,(INH) valamint PLGA nanokapszulába zárt változatát állították elő. E vegyületek polaritását, foszfolipid membrán monoréteggel való kölcsönhatást és *in vitro* aktivitását *M. tuberculosis* H₃₇Rv, baktériumtenyészeteken vizsgálva megállapították, hogy olyan magas hatóanyag tartalmú nanorészecskéket lehet létrehozni, amelyben az INH megőrzi antituberkulotikus hatását.

A reumatoid arthritis kialakulásban fontos szerepet játszó, esetenként Arg helyett Cit-t tartalmazó, fibrin feérje (alfa- és béta lánc) antigénszerkezetét tanulmányozva három immun-domináns fehérje epitóprégiót azonosítottak. A megfelelő szintetikus peptid epitópok elleanyagkötődése alapján lehetővé vált a betegcsoportok közötti különbségtétel.

b) Párbeszéd a tudomány és a társadalom között

2011-ben a „Magyar tudomány napja” rendezvényhez, valamint a kémia nemzetközi évéhez kapcsolódóan egy-egy előadás hangzott el a „Kémiai Biztonság Napja” Konferencián (Országos Kémiai Biztonsági Intézet), középiskolákban (Veres Pálné Gimnázium, Szent István Gimnázium) és az ELTE nyilvános tudományos ismeretterjesztő „Alkimia ma” sorozatban. Ünnepi nyilvános tudományos ülésen emlékeztek meg az MTA - ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport megalakulásának 50. évfordulójáról és emléktáblát avattak Bruckner Győző lakóházán. Az ELTE fordított TDK-rendezvényen három előadásra került sor. Cikk jelent meg a Természet Világa folyóiratban, valamint az OTKA Magazinban. Ezenkívül rádió-, ill. TV megkereséseknek tettek eleget. (pl. Klub Rádió – „Többet ésszel”). Elkészült a csoport kutatásait bemutató ELTE interjúfilm is (<http://peptid.chem.elte.hu/interju.html>). A csoport magyar/angol nyelvű honlapja folyamatosan kiegészülve segíti a párbeszédet.

III. A kutatóhely hazai és nemzetközi kapcsolatai 2011-ben

Közös publikációval, kutatási projekttel dokumentált, élő hazai kapcsolatok: ELTE Szerves Kémiai Tanszék, Szervetlen Kémiai Tanszék, Fizikai Kémiai Tanszék, Immunológiai Tanszék, Számítógéptudományi Tanszék; BME, Szerves Kémiai Tanszék; SE Biofizikai és Sugár-egészségügyi Intézet, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, III.sz. Belgyógyászati Klinika; Országos Epidemiológiai Intézet; 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, 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; Department of Inorganic and Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Charles University, Prague, The Czech Republic; Institute of Biochemistry, CNR, Napoli, Italy; University of Ioannina, Ioannina, Greece; Faculty of Health Sciences, University of Cape Town, South Africa.

Vendégkutatóként a csoportban hét látogatót (Institute of Protein Research, CNR, Napoli, Italy; CNRS-Toulouse III, University, France; University of Konstanz, Konstanz, Germany) fogadtak 1–2 hét időtartamra. A csoport nyolc tagja mutatta be eredményeit hét nemzetközi konferencián.

Oktatás: PhD-témavezetés (8 fő, ebből 1 fő védett), diploma-témavezetés (13 fő), tudományos diákköri (TDK) témavezetés dolgozattal (1 fő). Fő- és speciális kollégiumok, gyakorlatvezetés (biológia BSc, kémia BSc, vegyész MSc, környezettudomány BSc), PhD-előadás sorozatok, TDK/szakdolgozat/PhD-dolgozat bírálata, vizsgáztatás. Előadások tanár továbbképzés. ERASMUS Oktatói/Hallgatói Mobilitás (Konstanz University, Helsinki University).

IV. A 2011-ben elnyert fontosabb hazai és nemzetközi pályázatok rövid bemutatása

Az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport további (2012–2016) munkáját segíti az elnyert MTA projekt. Felkérést kaptak egy új EU COST „Chemical approaches to targeting drug resistance in cancer stem cells” kutatásban való részvételre (2012–2015) (MC tag). Két OTKA-program (közreműködő) indult, poszt szintetikus fehérje- és lipidmódosulások immunológiai szerepének tisztázására, illetve új típusú ferrocén származékok szintézisére és biológiai vizsgálatára. Egy új OTKA-program indul 2012-ben, amely a komplementrendszer aktiválódási mechanizmusával és élettani szerepe foglalkozik (közreműködő). A csoport 2011-ben is részt vett az ELTE TÁMOP kutatóegyetemi program megvalósításában (peptidkémiai kutatások). Egy ANR-NKTH, valamint három OTKA-programban és egy ETT-programban (mind témavezető) folytatódott a kutatás (tumorellenes hatóanyagok célbajuttatása, *M. tuberculosis* ellenes szerek témakörökben). További három OTKA-programban (neuropeptidok, reumatoid arthritis, LH-RH ligandok) folyt az együttműködés (közreműködő). Ugyancsak folytatódott a munka két NKTH-TÉT (magyar–dél-afrikai, magyar–spanyol) és egy MTA–CNR program keretében (mindkettőben témavezető).

V. A 2011-ben megjelent jelentősebb tudományos publikációk

1. Iobagiu C, Magyar A, Nogueira L, Cornillet M, Sebbag M, Arnaud J, et al. (2): The antigen specificity of the rheumatoid arthritis-associated ACPA directed to citrullinated fibrin is very closely restricted. *J. Autoimmun.*, 37: 263-272. (2011)
2. Kiss É, Schnöller D, Pribranská K, Hill K, Péntes Cs B, Horváti K, et al. (1): Nanoencapsulation of antitubercular drug isoniazid and its lipopeptide conjugate. *J. Dispers. Sci.*, 32: 1728-1734. (2011)
3. Manea M, Leurs U, Orbán E, Baranyai Zs, Ohlschlager P, Marquardt A, et al. (5): Enhanced enzymatic stability and antitumor activity of daunorubicin-GnRH-III bioconjugates modified in position 4. *Bioconjugate Chem.*, 22: 1320-1329 (2011)
4. Mező G, Herényi L, Habdas J, Majer Zs, Myśliwa-Kurdziel B, Tóth K, Csík G. Syntheses and DNA binding of new cationic porphyrin–tetrapeptide conjugates. *Biophys. Chem.*, 155: 36–44 (2011)
5. Miklán Zs, Orbán E, Bánóczy Z, Hudecz F. New pemetrexed-peptide conjugates: synthesis, characterization and cytostatic effect on non-small cell lung carcinoma (NCI-H358) and human leukemia (HL-60) cells. *J. Pept. Sci.*, 17: 805-811 (2011)
6. Orbán E, Manea M, Marquardt A, Bánóczy Z, Csík G, Fellingner E, et al. (2): A new daunomycin-peptide conjugate: Synthesis, characterization and the effect on protein expression profile of HL-60 cells in vitro. *Bioconjugate Chem.*, 22: 2154-2165 (2011)
7. Pocsfalvi G, Schlosser G: Detection of bacterial protein toxins by solid phase magnetic immunocapture and mass spectrometry. *Methods Mol Biol.*, 739: 3-12 (2011)

VI. A kutatóhely főbb mutatói 2011-ben

A kutatóhely neve: ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

1. LÉTSZÁMADATOK				
Átlagléttség ¹ :	9	Ebből kutató ² :	8	
PhD, kandidátus:	7	MTA doktora: 1	Rendes tag és levelező tag:	0
A kutatóhelyhez kötődő akadémikusok száma ³ :				0
35 év alatti, intézeti állományban levő fiatal kutatók száma ⁴ :				1
2. PUBLIKÁCIÓK				
Az év folyamán megjelent összes (tud. és ismeretterjesztő) publikáció száma ⁵ :				34
Az év folyamán megjelent összes tudományos publikáció száma ⁶ :				25
Tanulmány, cikk ⁷ hazai tud. folyóiratban	magyarul:	0	idegen nyelven:	0
<i>külföldi</i> folyóiratban	magyarul:	0	idegen nyelven:	23
<i>Ebből</i> impaktfakt. publ, térkép	magyarul:	0	idegen nyelven:	23
Könyv ⁸	magyarul:	0	idegen nyelven:	0
Könyvrész, könyvfejezet ⁹	magyarul:	0	idegen nyelven:	2
3. HATÁSTÉNYEZŐS ÉS IDÉZETTSÉGI MUTATÓK				
Összesített impaktfaktor ¹⁰ :	65,153	Összes független hivatkozás száma:		168
Összes hivatkozás száma ¹¹ :	239			
4. TUDOMÁNYOS FOKOZAT, ILL. CÍM MEGSZERZÉSE 2011-BEN				
Tud. fokozat megszerzése ¹² :	PhD:	1	MTA doktora:	0
5. SZELLEMI ALKOTÁSOK VÉDELME				
Nemzeti úton megadott oltalmak száma ¹³ :	0	külföldi oltalmak száma ¹⁴ :		0
6. RÉSZVÉTEL A TUDOMÁNYOS KÖZÉLETBEN				
Nemzetközi rendezvényen tartott tudományos előadások száma ¹⁵ :				9
		poszterek száma:		27
Nemzetközi tud. bizottsági tagság:	2	Nemzetközi folyóirat szerk. tagság:		2
Tanácsadói tevékenységek száma ¹⁶ :	12			
7. A HAZAI FELSŐOKTATÁSBAN VÉGZETT TEVÉKENYSÉG				
Rendszeres hazai felsőfokú oktatási tevékenységet végzők száma ¹⁷ :				8
Témavezetések száma: TDK munka:	4	Diplomamunka (BSc):		4
Diplomamunka (MSc):	9	PhD:		8
8. PÉNZÜGYI ADATOK				
Az időszak folyamán a teljes költségvetési támogatás összege ¹⁸ :		31 400	EFT	
Fiatal kutatói álláshelyek száma ¹⁹ :	1	Teljes saját bevétel:	84 100	EFT
Saját szabadalmi és szerzői jogi bevétel:		0	EFT	
Az év folyamán művelt OTKA pályázati témák száma:				9
A tárgyévre vonatkozó bevétel:		27 300	EFT	
Az év folyamán az Innovációs Alapból támogatott témák száma:				6
A tárgyévre vonatkozó bevétel:		45 000	EFT	
Az év folyamán művelt egyéb hazai pályázati témák száma:				0
A tárgyévre vonatkozó bevétel:		0	EFT	
Az év folyamán uniós forrásból támogatott témák száma:				0
A tárgyévre vonatkozó bevétel:		0	EFT	
Az év folyamán egyéb külföldi forrásból támogatott témák száma:				0
A tárgyévre vonatkozó bevétel:		0	EFT	
A tárgyévre vonatkozó vállalkozási és nem kutatási bevétel:		11 800	EFT	