

**A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA  
KUTATÓHELYEINEK  
2016. ÉVI TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI**

**I.**

**Matematika és természettudományok**

**Budapest  
2017**

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

Jenes Barnabás főosztályvezető

Kárpáti Mária  
Koroknai Levente  
Redler László

Idei Miklós

## MTA-ELTE PEPTIDKÉMIAI KUTATÓCSOPORT

kutatócsoport-vezető: Hudecz Ferenc, az MTA rendes tagja  
1117 Budapest, Pázmány P. sétány 1/A.; 1518 Budapest, Pf.32.  
telefon: (1) 372 2828; fax: (1) 372 2620; e-mail: fhudecz@elte.hu  
honlap: <http://peptid.chem.elte.hu>  
a kutatócsoport megalakulásának időpontja: 2012. 01. 01.

### I. A kutatóhely fő feladatai 2016-ban

Biológiailag aktív peptidek, peptid-kimérák és peptid konjugátumok tervezése, szintézise, új szerkezet-funkció/hatás összefüggések feltárása, terápiás alkalmazás és diagnosztikumok kifejlesztése céljából. Szintetikus peptid-antigének, illetve gyógyszerható-anyagok kutatása sokakat érintő betegségek (pl. tumor, TBC, autoimmun betegségek) korai diagnózisa és/vagy gyógyítása céljából. A kutatási tevékenységre három témakör jellemző:

*Immunkémiai kutatások:* A fenti betegségekhez kapcsolódó fehérjék antigénszerkezetének (B- és T-sejt epitópok), feltérképezése, immunválaszért felelős régióinak azonosítása, autoimmun betegségekben (pl. filaggrin, fibrin), fertőzéssel szembeni (pl. *M. tuberculosis*), illetve tumorelles immunválaszban szerepet játszó fehérjékben. Az epitóp peptidek szerkezetének módosítása, "szuperantigének" szintézise diagnosztika és/vagy szintetikus vakcina céljából.

*Kemoterápiai kutatások:* Antimikrobiális vegyületek (pl. antituberkulotikumok) és Leishmania parazitafertőzés ellenes szerek, daganatgátlók konjugátumainak előállítása célba-juttató peptidek felhasználásával. A célsejteken (tumorsejtek, fertőzött sejtek) előforduló struktúrák és ligandumaik elemzése. Klinikai használatban levő (pl. izoniazid), illetve új, részben általunk azonosított kemoterápiás vegyületek (pl. ferrocén származékok) és azok szelektivitását/sejtbejutását elősegítő célfelismerő struktúrák (pl. hormon, CPP) és biokonjugátumaik tervezése, szintézise. A konjugátumok *in vitro* és *in vivo* hatásának és hatásmechanizmusának feltérképezése.

*Neuropeptidok kutatása:* Opiát-, illetve nociceptin heteromer receptor-komplexen ható bivalens peptid ligandok és származékok szintézise és funkcionális jellemzése.

Részvétel a felsőoktatásban (BSc, MSc, PhD) előadóként, gyakorlatvezetőként és téma-vezetőként, a tehetséggondozásban (TDK), a természettudományos ismeretterjesztésben.

### II. A 2016-ban elért kiemelkedő kutatási és más jellegű eredmények

#### a) Kiemelkedő kutatási eredmények

Az irodalomban leírt TB7.7 fehérje (Rv2654c antigén) jellegzetes limfocita választ indukál *M. tuberculosis* fertőzöttség, valamint a BCG vakcináció esetén. A fehérje antigén-szerkezetének peptidekkel történő feltérképezése során T-sejt epitópként azonosították a fehérje 51-65 szakaszát. Megállapították, hogy az e szakaszt reprezentáló szintetikus peptid növeli a vizsgált donor populációk szenzitizáltságának nagyobb érzékenységgel történő megkülönböztetését.

Előállítottak olyan új három-komponensű biokonjugátumot, amely képes elpusztítani autoreaktív ellenanyagokat produkáló B-sejteket *in vitro*. E konstrukcióban PLGA (tejsav /glikolsav kopolimer) nanorészecskéhez kétféle peptidet kapcsoltak kovalens kötéssel, azonos orientációban: az egyik a célsejt felismerő citrullinált fibrin b lánc egyik lineáris B-sejt epitópja ( $\beta$ 60-74Cit 60,72,74), míg a másik egy olyan komplement aktiváló peptid, amely citotoxicitást indukál. Megállapították, hogy e bifunkciós nanorészecske alapú konjugátum képes azoknak a B-sejteknek a specifikus lízisére, ezáltal eltávolítására, amelyek felelősek az autoimmun válasz kiváltására rheumatoid arthritisben szenvedő betegekben.

A korábban szintetizált, 4-es pozícióban rövid zsírsavval szubsztituált Lys(Ac) aminosavszármazékot tartalmazó GnRH-III hormonhoz oximkötéssel daunomicint konjugáltak, az új konstrukció biztató *in vitro* aktivitást mutatott. A butánsavval acilezett származék *in vivo* HT-29 humán vastagbél tumoros egereken a szabad daunomicinnel kezeltnél magasabb tumorsejt osztódásgátló hatást mutatott, míg az acetilezett változat hatástalannak bizonyult.

Olyan új biokonjugátum családot állítottak elő, amelyben pentaglutaminsav részlettel kiegészített metotrexát (MTX-Glu<sub>5</sub>) kapcsolódik sejtpenetráló oligopeptidhez. Megállapították, hogy e vegyületek *in vitro* tumorellenes hatása függ a sejtpenetráló peptid milyenségéről, a két komponens szekvenciális távolságától. Ezen új tudományos koncepció alapján tervezett –MTX helyett MTX-Glu<sub>5</sub> részletet tartalmazó – egyik vegyület hatékonynak bizonyult az MTX-rezisztens emlőtumor sejteken, új távlatokat nyitva rezisztens tumorok kezelésében.

### b) Tudomány és társadalom

Hárman vettek részt a 48. Nemzetközi Kémiai Diákolimpia (Tbiliszi, Grúzia), az országos VI. Szerves kémiai problémamegoldó verseny (ELTE) szervezésében, illetve adtak elő tehetségtáborban (Eötvös Collegium) és közreműködnek középiskolás mentor programban. A csoportból négyen bíráltak nemzetközi (pl. FP8 INFRA, H2020-Marie Curie program, Cseh Tudományos Akadémia) és hazai (pl. OTKA, MTA Lendület, MTA Kutatócsoport) tudományos/kutatási pályázatokat, valamint nemzetközi tudományos folyóiratba (pl. Royal Society of Chemistry-SPR, Molecules, J. Peptide Science) beküldött kéziratokat.

### III. A kutatóhely hazai és nemzetközi K+F kapcsolatai 2016-ban

#### *Közös publikációval, kutatási projekttel dokumentált hazai kapcsolatok*

ELTE Szerves Kémiai Tsz., Szervetlen Kémiai Tsz., Biokémia Tsz., Immunológiai Tsz., Határfelületi- és Nanoszerkezetek Laboratórium; SE, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Int., Biofizikai és Radiológiai Int., Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Int.; BME Szerves Kémiai és Technológiai Tsz.; Debreceni Egyetem, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Int.; Országos Onkológiai Int.; Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Int.; OEK, Parazitológiai Osztály; MTA TTK Enzimológiai Int., Műszercentrum, Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Int.; MTA SZBK Biokémiai Int.; Richter G. NyRT (kutatási tanács).

#### *Közös publikációval, kutatási projekttel dokumentált nemzetközi kapcsolatok*

Dept. Chemistry, Konstanz University, Germany; Dept. Chemistry, University of Bielefeld, Germany; Dept. Inorganic and Organic Chemistry, Charles University, Prague, The Czech Republic; Eukaryotic Antibiotic Peptides Lab., CSIC, Madrid, Spain; Inst. of Biosciences and Bioresources, CNR, Napoli, Italy; Inst. Chemical Research, Kyoto University, Japan; Inst. Infectious Disease and Molecular Medicine, University of Cape Town, South Africa.

*Tudományos célú konferencia kiutazások*, valamint a kétoldalú közös kutatások folytatását célzó rövid tanulmányutak (5 nap – 1 hónap). A csoport öt tagja és hét PhD hallgató összesen 21 alkalommal utazott külföldre (11 ország). Vendégkutatóként a csoportban 2 kutatót (2 nap – 5 hét) és 4 PhD hallgatót (3 – 12 hónap) fogadtak. A csoport 7 tagja és 5 PhD hallgató mutatta be eredményeit tizenöt nemzetközi konferencián, pl. 34<sup>nd</sup> European Peptide Symposium, Leipzig, Germany; 53<sup>rd</sup> Japanese Peptide Symposium, Kyoto, Japan; IBRO Workshop, Budapest; Pharmaceutics-2016, World Congress on Pharmaceutics & Drug Delivery Systems, Dubai, UAE; 14<sup>th</sup> Chinese International Peptide Symposium/5<sup>th</sup> Asia-Pacific International Peptide Symposium, Nanjing, China; 10<sup>th</sup> Central and Eastern European Proteomic Conference, Budapest; 15<sup>th</sup> Naples Workshop on Bioactive Peptides, Italy; 36<sup>th</sup> European Workshop for Rheumatology Research, York, England; COST meeting, Chioggia, Italy.

Oktatás: PhD témavezetés (10 fő), BSc/MSc/TDK témavezetés (10 fő). Fő-, speciális- és PhD előadások, gyakorlatvezetés (biológia BSc, kémia BSc, környezettudomány BSc, vegyész MSc), TDK/szakdolgozat/PhD dolgozat bírálata (24), szigorlat, vizsgáztatás.

#### IV. A 2016-ban elnyert fontosabb hazai és nemzetközi pályázatok rövid bemutatása

Egy OTKA (NKFIH) kutatói kezdeményezésű és egy PD pályázat nyert (mindkettő téma-vezetői, 2016-20, 57 M Ft). Egy további OTKA pályázatban közreműködőként vesz részt a csoport (45,8 M Ft). Az MTA MedInProt program támogatásával hárman lehetőséget kaptak műszerhasználatra (1,76 M Ft). Folytatódott az EU „Horizon 2020” Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Network PhD program (résztevő, a TÉT magyar-japán projekt (téma-vezető), korábban indult OTKA program (4 témavezető, 2 közreműködő) végrehajtása.

#### V. A 2016-ban megjelent jelentősebb tudományos publikációk

1. Bősze Sz., Hudecz F.: Proteins and peptides for the immunodiagnosis and therapy of Mycobacterium tuberculosis infections. In: Ryadnov, M., Hudecz, F. (Eds.) Amino Acids, Peptides And Proteins, Specialist Periodical Reports, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 41: 146-198 (2016) (<http://real.mtak.hu/id/eprint/48611>)
2. Horváti K., Bősze Sz., Gideon HP, Bacsa B, Szabó TG, Goliath R, Rangaka MX, Hudecz F., Wilkinson RJ, Wilkinson KA: Population tailored modification of tuberculosis specific interferon-gamma release assay. Journal of Infection, 72: 179-88 (2016) (<http://real.mtak.hu/id/eprint/30931>)
3. Kapuvári B., Hegedüs R., Schulcz Á, Manea M, Tóvári J, Gács A, Vincze B, Mező G.: Improved in vivo antitumor effect of a daunorubicin - GnRH-III bioconjugate modified by apoptosis inducing agent butyric acid on colorectal carcinoma bearing mice. Investigational New Drugs., 34: 416-23 (2016) (<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10637-016-0354-7>)
4. Kocsis L., Szabó I., Bősze Sz., Jernei T, Hudecz F., Csámpai A: Synthesis, structure and in vitro cytostatic activity of ferrocene-Cinchona hybrids. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 26: 946-49 (2016) (<http://real.mtak.hu/id/eprint/48007>)
5. Sebestyén M., Kóczán Gy., Csámpai A, Hudecz F.: NaBH<sub>4</sub> - a novel modest method for the deprotection of N<sup>0</sup>-nitro-arginine. Tetrahedron Letters, 57: 546-548 (2016) (<http://real.mtak.hu/id/eprint/46519>)
6. Szabó I., Orbán E., Schlosser G., Hudecz F., Bánóczy Z.: Cell-penetrating conjugates of pentaglutamylated methotrexate as potential anticancer drugs against resistant tumor cells. European Journal Medicinal Chemistry, 115: 361-368 (2016) (<http://real.mtak.hu/id/eprint/46159>)
7. Knapp K, Majer Zs, Schlosser G.: The advantage of 7-diethylamino-3-(4-maleimidophenyl)-4-methylcoumarin fluorogenic tagging of sulfhydryl groups in oligopeptides for tandem mass spectrometry. Journal of Mass Spectrometry, 51: 476-478 (2016) (<http://real.mtak.hu/id/eprint/46156>)
8. Pozsgay J, Babos F., Uray K., Magyar A., Gyulai G, Kiss É, Nagy Gy, Rojkovich B, Hudecz F., Sármay G.: In vitro eradication of citrullinated protein specific B-lymphocytes of rheumatoid arthritis patients by targeted bifunctional nanoparticles. Arthritis Research & Therapy, 18: 15-27 (2016) (<https://www.springermedizin.de/in-vitro-eradication-of-citrullinated-protein-specific-b-lymphoc/9784270>)