

**A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
KUTATÓHELYEINEK
2017. ÉVI TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI**

**I.
Matematika és természettudományok**

**Budapest
2018**

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

Jenes Barnabás főosztályvezető

Horváth Csaba
Imrik Krisztina
Koroknai Levente
Redler László

Idei Miklós

MTA–ELTE PEPTIDKÉMIAI KUTATÓCSOPORT

kutatócsoport-vezető: Mező Gábor, az MTA doktora
1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A; 1518 Budapest Pf. 32
telefon: (1) 372 2500/1433; fax: (1) 372 2592
e-mail: gmezo@elte.hu; honlap: <http://peptid.chem.elte.hu>
a kutatócsoport megalakulásának időpontja: 2017. 07. 01.

I. A kutatóhely fő feladatai 2017-ben

A kutatócsoport 2017. június 30-án fejezte be előző öt éves ciklusát és július 1-én új vezetővel kezdte meg az új öt éves periódust. A váltással részben a feladatok is változtak, de a 2017-es évet a korábbi kutatási irány határozta meg. Ezek alapján a kutatócsoport fő feladata biológiailag aktív peptidek és konjugátumaik szintézise, és azok szerkezet-hatás összefüggéseinek vizsgálata volt, elsősorban hatóanyagok célzott sejtbejuttatása és szelektív diagnosztikai eljárások kidolgozása területén. A peptid – hatóanyag konjugátumok, illetve szintetikus peptid-antigének kutatása sokakat érintő betegségek (pl. rák, tuberkulózis, autoimmun betegségek) korai diagnózisára és/vagy gyógyítására fókuszált.

A fő kutatási területek:

Kemoterápiai kutatások: Daganatgátló és antimikrobiális vegyületek (pl. antituberkulotikumok) konjugátumainak előállítása és a vegyületek kémiai és *in vitro* jellemzése. A célsejteken előforduló struktúrák és ligandumaik elemzése. Klinikai használatban levő (pl. daunomicin), illetve új, részben általunk azonosított kemoterápiás vegyületek (pl. szalicilanilidek, ferrocén származékok) és azok szelektivitását/sejtbejutását elősegítő célfelismerő struktúrák és biokonjugátumaik tervezése, szintézise. A konjugátumok *in vitro* és *in vivo* hatásának és hatásmechanizmusának feltérképezése.

Immunkémiai kutatások: A fenti betegségekhez kapcsolódó fehérjékből az ellenanyag válasz kiváltásáért felelős szakaszok (B-sejt epitópok), illetve a sejt immunválaszért felelős régiók (T-sejt epitópok) azonosítása, a fehérjék antigénszerkezetének feltérképezése 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.

II. A 2017-ben elért kiemelkedő kutatási és más jellegű eredmények

a) Kiemelkedő kutatási eredmények

A második leggyakoribb halálok a rák, amelynek gyógyítására új hatékony módszerek szükségesek. Az egyik, személyre szabott terápiás lehetőség a célzott terápia, amely lehetővé teszi a betegek életminőségének javítását a kezelés alatt. Ezen a területen elért új eredmények a következők: 1) A peptid szekvencia módosításával olyan új GnRH-daunomicin konjugátum előállítása, amely az eddigi leghatékonyabb analógnál is aktívabb különböző tumorsejteken, mind *in vitro*, mind *in vivo* rendszerben. 2) Fág-könyvtárból kiválasztott irányító peptidek felhasználásával olyan hatóanyag konjugátumok előállítása, amelyek hatékony *in vitro* és *in vivo* tumorelles hatással rendelkeznek. A kutatócsoportban bizonyították, hogy a konjugátumok szerkezetének optimalizálásával a hatás tovább fokozható (pl. vastagbél-, hasnyálmirigy-, tüdőtumor esetében). 3) A rosszul oldódó konjugátumok oldékonysága jelentősen javult hiperelágazós poliglicidolhoz (HbPG) kapcsolva. Igazolták, hogy a HbPG-t tartalmazó konjugátumok több esetben hatásosabbak, mint az általánosan vízoldékonyság növelésére használt polietilén-glikolt (PEG) tartalmazó variánsok.

Az újra terjedő tuberkulózis kezelése, főleg a gyógyszer rezisztens törzsek megjelenése miatt jelentős kihívást jelent a közegészségügynek. Az új antimikrobiális szerek kifejlesztése területén elért eredmények: 1) Új szalicilanilid és 4-(trifluorometil)benzohidrazid alapú antituberkulotikus és/vagy antimikrobiális hatású vegyületek előállítása, biológiai hatásukat vizsgálata *Mycobacterium tuberculosis* illetve más baktérium- és gombatörzseken, továbbá szerkezet-hatás összefüggéseket megállapítása. 2) A hatóanyagok sikeres nanorészecskébe történő csomagolása. A gyógyszerhordozó rendszerek esetében fontos felfedezések a nanorészecskék szerkezete és azok sejtbejutása, hatékonysága szempontjából. 3) Fontos összefüggések megállapítása az antimikrobiális hatású peptidok szerkezete és hemolitikus aktivitásuk között. 4) Multiepitóp konjugátumot tartalmazó vakcina-jelölteket kifejlesztése, mely konstrukciók jelentős mértékben képesek immunstimuláló hatást kiváltani egerekben, így jó jelöltek lehetnek *Mycobacterium tuberculosis* fertőzés elleni szintetikus vakcinák kialakítására.

A rheumatoid arthritisben (RA) szerepet játszó citrullinált fehérjék szerkezete alapján egy multiepitóp peptid előállítása, melyet az RA páciensek szérumellenanyagai nagyobb szenzitivitással és specifitással ismernek fel (diagnosztika). Az RA új terápiás lehetőségének felvetése olyan poli[tejsav-glikolsav] nanorészecske alkalmazásával, amelyekhez komplementaktiváló és RA multiepitóp peptidok is kapcsolódnak.

b) Tudomány és társadalom

A IV. pontban megadott pályázatokkal kapcsolatban számos televízió (pl. Minden tudás M1) és rádió interjúban, valamint több mint 30 nyomtatott és elektronikus sajtóban megjelent híradásban mutatták be a sokakat érdeklő, személyre szabott rákterápia lehetőségeit. Ismeretterjesztő cikkeket publikáltak (pl. Természet Világa; 2 cikk), egyetemistáknak, középiskolás diákoknak és tanáraiknak tartottak a tudományt és a kutatást népszerűsítő előadásokat (Eötvös Collegium, Alkímia Ma sorozat 4 előadás).

III. A kutatóhely hazai és nemzetközi K+F kapcsolatai 2017-ben

A kutatócsoport 22 hazai intézménnyel/csoporttal folytat közös kutató-fejlesztő együttműködést. Ezek többségét a 2016-os beszámolóban felsorolásra kerültek. A kiemelt kutatási témákhoz kapcsolódóan - a IV. pontban felsoroltakon kívül - érdemes azonban megemlíteni az Országos Onkológiai Intézetet, az Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézetet, az Országos Közegészségügyi Intézetet, az ELTE, SE, BMGE, DE, Állatorvostudományi Egyetem több tanszékét és kutatócsoportját, az SZBK és az MTA-TTK akadémiai kutatóintézeteket és a Richter Gedeon Nyrt-t.

A Horizon 2020 Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Networks (ITN-ETN) MAGICBULLET pályázat keretében szoros együttműködésben végeznek kutatásokat két német, két olasz és egy finn egyetemmel, továbbá a Bayer, Heidelberg Pharma, Italfarmaco, Exiris gyógyszerkutató és gyártó cégekkel. A program keretében két külföldi PhD hallgató dolgozik tartósan, és két másik időlegesen (2017-ben) a kutatócsoportnál. A témához kapcsolódva egy PhD hallgató töltött 10 hónapot DAAD ösztöndíjjal a Bielefeld-i Egyetemen (Németország). Magyar-japán TÉT pályázat keretében egy kolléga volt a Kyoto-i Egyetemen. Egy PhD hallgató pedig két hónapot töltött az Eukaryotic Antibiotic Peptides Laboratory, CIB, CSIC, kutató laboratóriumban (Madrid, Spanyolország). Az antituberkulotikumok kutatása területén való kooperáció keretében a csoporthoz látogattak a prágai Charles University munkatársai. Dirk Tourwe az Európai Peptid Társaság (EPS) vezetőségi tagja előadás keretében látogatta meg a csoportot.

Részvétel a felsőoktatásban (BSc, MSc, PhD képzések) előadóként, gyakorlatvezetőként és témavezetőként, a tehetséggondozásban (TDK), a természettudományos ismeretterjesztésben. Oktatás: PhD témavezetés (13 fő), BSc/MSc diploma-témavezetés (18 fő), tudományos diákköri (TDK) témavezetés (4 fő; 1 OTDK 3. hely). Fő- és speciális kollégiumok, gyakorlatvezetés, szakmai gyakorlat (biológia BSc, kémia BSc, környezettudomány BSc, vegyész MSc), PhD előadások, TDK/szakdolgozat/PhD dolgozat bírálata (19), szigorlat, vizsgáztatás.

IV. A 2017-ben elnyert fontosabb hazai és nemzetközi pályázatok rövid bemutatása

A Nemzeti Versenyképességi és Kiválósági Program (NVKP_16) keretében a kutatócsoport vezetője „Magas mortalitású tumoros betegségek célzott kezelésére alkalmas biokonjugátumok és moduljaik fejlesztése” címmel nyert el konzorciális pályázatot (NVKP_16-1-2016-0036; partnerek: ELTE Kémiai Intézet, Semmelweis Egyetem, ComInnex Kutatás-Fejlesztési Zrt) 1019321884 Ft/3 év támogatás értékben, amelyből az MTA-ELTE részesedése 373 553 428 Ft.

Az MTA-ELTE PKCS az ELTE Kémiai Intézet és Biológiai Intézet kutatóival közösen elnyert egy VEKOP pályázatot „Korszerű infrastruktúra kiépítése új szintetikus és természetes eredetű tumorelles és antimikrobiális hatóanyagok és a célbajuttatást elősegítő konjugátumaik jellemzésére” (VEKOP-2.3.3-15-2017-00020) 203 652 385 Ft értékben. Ennek keretében HPLC-MS csúcskészülék, bioerőmérő (AFM) és preparatív HPLC készülék került beszerzésre, amelyek az NVKP pályázat sikerességét is elősegítik.

A 2017. januári ellenőrzés után az Európai Unió jóvá hagyta a Horizon 2020 Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Networks (ITN-ETN) MAGICBULLET pályázat második két éves szakaszának támogatását (150 000 000 Ft).

V. A 2017-ben megjelent jelentősebb tudományos publikációk

1. Baranyai Z, Kratky M, Vosatka R, Szabó E, Senoner Z, Dávid S, Stolarikova J, Vinsova J, Bősze Sz: In vitro biological evaluation of new antimycobacterial salicylanilide-tuftsín conjugates. Eur. J. Med. Chem., 133: 152-173 (2017) <http://real.mtak.hu/id/eprint/74293>
2. Horváti K, Bacsa B, Mlinkó T, Szabó N, Hudecz F, Zsila F, Bősze Sz: Comparative analysis of internalization, haemolytic, cytotoxic and antibacterial effect of membrane active cationic peptides: aspects of experimental setup. Amino Acids, 49: 1053-1067 (2017) <http://real.mtak.hu/id/eprint/63410>
3. Szabó R, Sebestyén M, Kóczán Gy, Orosz Á, Mező G, Hudecz F: Cellular uptake mechanism of cationic branched polypeptides with poly[L-Lys] backbone. ACS Combinatorial Science, 19: 246-254 (2017) <http://real.mtak.hu/id/eprint/74292>
4. Jernei T, Bősze Sz, Szabó R, Hudecz F, Majrik K, Csámpai A: *N*-Ferrocenyl-pyridazinones and new organic analogues: synthesis, cyclic voltametry, DFT analysis and *in vitro* antiproliferative activity associated with ROS-generation. Tetrahedron, 73: 6181-6192 (2017) <http://real.mtak.hu/id/eprint/74294>
5. Orosz Á, Bősze Sz, Mező G, Szabó I, Herényi L, Csík G: Oligo- and polypeptide conjugates of cationic porphyrins: binding, cellular uptake, and cellular localization. Amino Acids, 49: 1263-1276 (2017) <http://real.mtak.hu/id/eprint/74291>