

**A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA  
KUTATÓHELYEINEK  
2018. ÉVI TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI**

**I.  
Matematikai és természettudományok**

**Budapest  
2019**

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

Imrik Krisztina  
Koroknai Levente  
Steinczinger Zsuzsanna

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 2018-ban

A kutatócsoport 2017-ben új vezetővel kezdte meg az öt éves periódust. Erre az időszakra a kutatócsoport fő feladata biológiailag aktív peptidok és konjugátumaik szintézise és azok szerkezet-hatás összefüggéseinek vizsgálata, elsősorban hatóanyagok célzott sejtbejuttatására és szelektív diagnosztikai eljárások kidolgozására. A kutatások sokakat érintő betegségek (pl. rák, tuberkulózis, autoimmun betegségek) korai diagnózisára és/vagy terápiájuk hatékonyabbá tételére fókuszál.

Az eltelt másfél évben közel 200 modell vegyület segítségével jelentős szerkezet-hatás összefüggéseket határoztak meg. Nagyszámú és széleskörű kémiai és biológiai vizsgálatok segítségével bizonyították, hogy a konjugátumokkal történő gyógyszer célbajuttatás hatékonysága több tényezőtől (receptorkötődés, sejtbejutás, stabilitás, metabolizmus, sejtbeni lokalizáció, stb.) függ. Megállapításai jelentősen hozzájárulnak a személyre szabott, célzott terápiára alkalmas vegyületek tervezéséhez. Igazolták, hogy a fehérjék poszttranszlációs módosulásai fontos szerepet játszanak az autoimmun betegségekben és ezek figyelembevételével diagnosztikai és terápiás módszerek kifejlesztésére nyílik mód.

A csoport tagjai részt vettek BSc-, MSc-, PhD-képzésekben előadóként, gyakorlatvezetőként és témavezetőként, a tehetséggondozásban (TDK), a természettudományos ismeretterjesztésben.

*A 2018-ra kitűzött főbb célok:*

Kemoterápiai kutatások: Klinikumban alkalmazott, illetve részben általuk azonosított új tumorgátló és antimikrobiális hatású vegyületek szelektivitását, sejtbejutását és biohasznosíthatóságát elősegítő peptid konjugátumainak előállítását, a konjugátumok kémiai és *in vitro*, *in vivo* funkcionális jellemzése. A célsejteken előforduló struktúrák és ligandumaik elemzése. A konjugátumok *in vitro* és *in vivo* hatásmechanizmusának felderítése.

Immunkémiai kutatások: Betegségek kimutatására alkalmas korai diagnosztikai módszerek fejlesztése érdekében fehérjék poszttranszlációs módosulásának tanulmányozása és ezen módosulások szerepének vizsgálata az ellenanyag felismerésben.

### II. A 2018-ban elért kiemelkedő kutatási és más jellegű eredmények

#### a) Kiemelkedő kutatási eredmények

Elsősorban magas mortalitású tumorok (tüdő, hasnyálmirigy, vastagbél, melanoma, agytumorok) célzott terápiájára alkalmas új, potenciális hatóanyagokat (egy szabadalom benyújtása folyamatban) és konjugátumokat fejlesztettek. Az irányító peptidok (hormonok, vírus eredetű, fágbemutatással szelektált, illetve sejtpenetráló peptidok) szerkezetének optimalizálásával a hatékonyságot és/vagy szelektivitást tudták fokozni, így számos konjugátum *in vivo* körülmények között is kimagaslóan hatékonyak bizonyult. Ebben az évben a szerkezet-hatás összefüggések tanulmányozására több mint 100 konjugátumot terveztek, szintetizáltak és jellemeztek. Megállapították, hogy a receptorkötődés, a sejtbejutási profil, a stabilitás és a metabolizmus együttesen befolyásolják a konjugátumok hatását. Ezek a megállapítások a jövőben segíthetik a célzott terápiára alkalmas vegyületek tervezését.

A tuberkulózis terápiájában alkalmazható hatóanyagok célzott sejtbejutásának fokozására olyan nanorészecske típusú hordozó rendszert dolgoztak ki, ahol a részecskék felszínét makrofág-specifikus peptiddel borították/módosították. Kísérleteik bizonyították, hogy a konstrukció növelte a hatóanyag szelektív sejtbejutásának mértékét, így az antituberkulotikum *in vivo* biohasznosulását és hatását is.

Sejtpenetráló, illetve antimikrobiális peptidekből álló reprezentatív panel segítségével vizsgálták a konjugátumok membrán affinitását, sejtbejutását, citotoxicitását, hemolitikus aktivitását, illetve az intracelluláris dormans baktérium elleni hatékonyságot. Eredményeik bizonyítják, hogy a hatóanyagok sejtbejutása jelentősen növelhető a peptid-konjugáció hatására és a konjugátumokból a hatóanyagok aktív formában szabadulnak fel.

Több sikeres kísérletet végeztek annak igazolására, hogy a fehérjék poszttranszlációs módosulása miként használható ki a betegségek korai diagnosztizálására.

### **b) Tudomány és társadalom**

A NVKP és VEKOP pályázatokkal kapcsolatban számos televízió (pl. Novum) és rádió interjúban, valamint több, a nyomtatott és az elektronikus sajtóban megjelent híradásban mutatták be a sokakat érdeklő személyre szabott tumorterápia lehetőségeit. Egyetemistáknak, középiskolás diákoknak és tanáraiknak tartottak a tudományt és a kutatást népszerűsítő előadásokat (Eötvös Collegium, Alkímia Ma sorozat, pályaaorientációs előadások).

### **III. A kutatóhely hazai és nemzetközi K+F kapcsolatai 2018-ban**

A kutatócsoport 19 hazai intézmény (5 egyetem, 3 MTA kutatóközpont, egészségügyi központok, kis- és középvállalkozások, valamint a Richter Gedeon NyRt) 40 csoportjával folytat közös kutató-fejlesztő munkát. A kiemelt kutatási témákhoz kapcsolódóan érdemes megemlíteni az *in vivo* állatkísérletekben résztvevő Országos Onkológiai Intézetet és a Nemzeti Népegészségügyi Központot, valamint az egyéb, *in vitro* kísérletek terén az Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézetet, a Semmelweis Egyetemhez kötődő kutatóhelyeket, továbbá a diagnosztikumok fejlesztése terén a Diagnostikum Zrt-t, a debreceni PET Centrumot. Ezek az együttműködések fontos szerepet játszanak az előállított vegyületek hasznosíthatósága szempontjából nélkülözhetetlen kísérletek elvégzésében.

A kutatócsoport az utóbbi évben szélesítette nemzetközi kapcsolatait. Jelenleg 25 külföldi egyetemen és ipari partnerrel végeznek kutatásokat, részben nemzetközi pályázatok keretében. A Horizon 2020 Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Networks MAGICBULLET pályázat keretében célzott tumorterápiával kapcsolatos kutatásokat végeznek öt európai egyetemen, továbbá a Bayer, Heidelberg Pharma, Italfarmaco, Exiris gyógyszerkutató és gyártó cégekkel, amelyek potenciális hasznosítói lehetnek a kutatás eredményeként létrejövő termékeknek. A program keretében két külföldi PhD-hallgató dolgozik a kutatócsoportnál, egy magyar kutató pedig a Bielefeld Egyetemen. A sikeres együttműködés folytatása érdekében újabb pályázatot nyújtottak be, most már egy svájci partnerrel (ETH Zürich) kiegészülve. A tuberkulózissal is kapcsolatos kutatási témában együttműködést hoztak létre ír, észak-ír, angol, német, olasz, spanyol, cseh, lengyel, szerb egyetemekkel és kutatóintézetekkel. Ez az együttműködés növelheti a kutatói mobilitás lehetőségét. A partnerek egy részével konzorciális Horizon 2020 ITN pályázatot nyújtottak be. Az elnyert Francia-Magyar TÉT-pályázat keretében egy francia kutatócsoporttal kezdődik új kutatási együttműködés. A sikeres nemzetközi kapcsolatoknak köszönhetően az említett 2 PhD-hallgató mellett 3 kutató és egy ERASMUS hallgató végzett kutatásokat a csoportnál.

Oktatás: 2018-ban 4 PhD-disszertáció, 13 BSc/MSc diploma és 2 TDK-dolgozat (az egyik első díjat nyert az ELTE TDK-konferenciáján) készült a csoportban. További 7 PhD- és 8 BSc/MSc-témavezetés van folyamatban. Fő- és speciális kollégiumok, gyakorlatvezetés, szakmai gyakorlat (biológia BSc, kémia BSc, környezettudomány BSc, vegyész MSc), PhD-előadások, TDK/szakdolgozat/PhD-dolgozat bírálata (15), szigorlat, vizsgáztatás.

#### IV. A 2018-ban elnyert fontosabb hazai és nemzetközi pályázatok rövid bemutatása

Két 2018-ban elnyert OTKA pályázatban résztvevőként szerepelnek a kutatócsoport tagjai (OTKA 128546; 47716 E Ft, témavezető: Prof. Sármay Gabriella (ELTE Immunológiai Tanszék) és OTKA 129037; 47920 E Ft, témavezető: Prof. Csámpai Antal (ELTE Szervetlen Kémiai Tanszék)). Az első az autoimmun betegségekkel kapcsolatos kutatásokkal foglalkozik. A második pedig szorosan kapcsolódik a kutatócsoporti témavezetésű NVKP\_16-1-2016-0036 pályázatához (Új tumorelles hatóanyagok szintézise), amelyen ebben az évben is eredményesen dolgoztak. Az NVKP pályázat eredményességéhez jelentősen hozzájárult a 2017-ben elnyert VEKOP-2.3.3-15-2017-00020 pályázat, amely segítségével 2018-ban jelentős infrastrukturális fejlesztést hajtottak végre. Az ELTE Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Program (1783- 3/2018/FEKUTSRAT, témavezető: Dr. Bősze Szilvia) keretében évi 5700 E Ft-ot nyertek el diagnosztikai és terápiás szerek fejlesztésére, vizsgálatára. A MedInProt pályázat keretében 5860 E Ft támogatást nyertek el műszer beszerzésre (asztali sejtszámláló), mentor programra és kutatásra. A HunProtEx Fehérjetudományi kiválósági pályázat keretében 3 konzorciális projektjük is nyert összesen évi 23000 E Ft értékben. Ezek témája tumor- és antimikrobiális terápiában alkalmazható hatóanyagok, illetve hordozók, valamint ezek nanorészecskébe történő csomagolása. Az NKFIH Élvonal–Kutatói kiválósági program elnyert pályázatában (Egyedi sejtek jelölésmentes érzékelése és manipulációja: új irányok a biomérnöki kutatásokban) a csoport 3 tagja szintén résztvevő (KKP\_19-129936; 249543 E Ft, témavezető Dr. Horváth Róbert MTA Energiatudományi Kutatóközpont). Francia-Magyar TÉT pályázat keretében két évre 1895 E Ft-ot nyertek el új típusú sejtbejutást növelő sejtpenetráló peptid-alapú konjugátumok kifejlesztésére.

#### V. A 2018-ban megjelent jelentősebb tudományos publikációk

1. Horváti K., Gyulai G., Csámpai A., Rohonczy J., Kiss É., Bősze S. Surface layer modification of poly(d,l-lactic- co-glycolic acid) nanoparticles with targeting peptide: A convenient synthetic route for pluronic F127-Tuftsín conjugate. BIOCONJUG CHEM. 29: 1495-1499 (2018) <http://real.mtak.hu/id/eprint/83583>
2. Kiss É, Gyulai G, Pári E, Horváti K., Bősze S. Membrane affinity and fluorescent labelling: comparative study of monolayer interaction, cellular uptake and cytotoxicity profile of carboxyfluorescein-conjugated cationic peptides. AMINO ACIDS 50: 1557-1571 (2018) <http://real.mtak.hu/id/eprint/83632>
3. Schuster S., Biri-Kovács B., Szeder B., Buday L., Gardi J., Szabó Z., Halmos G., Mező G. Enhanced In Vitro Antitumor Activity of GnRH-III-Daunorubicin Bioconjugates Influenced by Sequence Modification. PHARMACEUTICS 10: Article number 223 (2018) <http://real.mtak.hu/id/eprint/88226>, Open Access
4. Tripodi A.A.P., Tóth Sz., Enyedi K.N., Schlosser G., Szakács G., Mező G. Development of novel cyclic NGR peptide–daunomycin conjugates with dual targeting property. BEILSTEIN J. ORG. CHEM. 14: 911-918 (2018) <http://real.mtak.hu/id/eprint/90187> Open Access