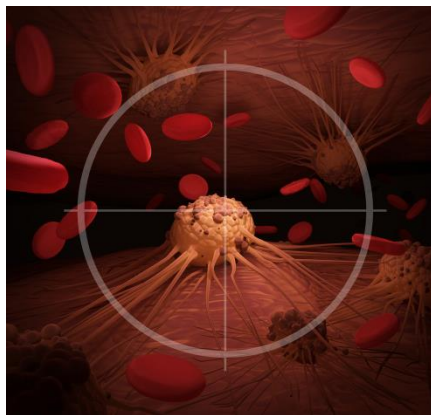




# Mágikus lövedék; hogyan állítsunk az irányzékon

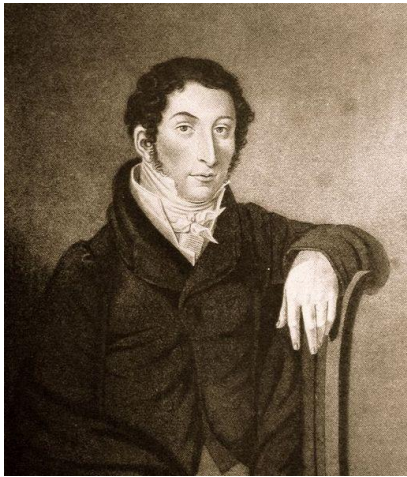


**Mező Gábor**

ELTE TTK, Kémiai Intézet  
ELTE-MTA Peptidkémiai Kutatócsoport

Chemotaxis Workshop  
2018. 12. 07.

# Egy kis kitérő az operák világába



Carl Maria von Weber  
(1786-1826)



## A bűvös vadász

Dalszöveg: Johann Friedrich Kind írta Johann August Apel és Franz Laun Kísértetkönyv című könyve alapján

Egy udvari másoderdészi cím és egy lány kezének biztos elnyeréséért, Max a sötét hatalmak erejét igénybe véve mágikus golyókat öntet, hogy minden lövése célba találjon (hat golyó, de van egy hetedik).

Mi is ilyen mágikus golyót szeretnénk készíteni a rák ellen, de nem a sötét hatalmak, hanem a tudomány segítségével.

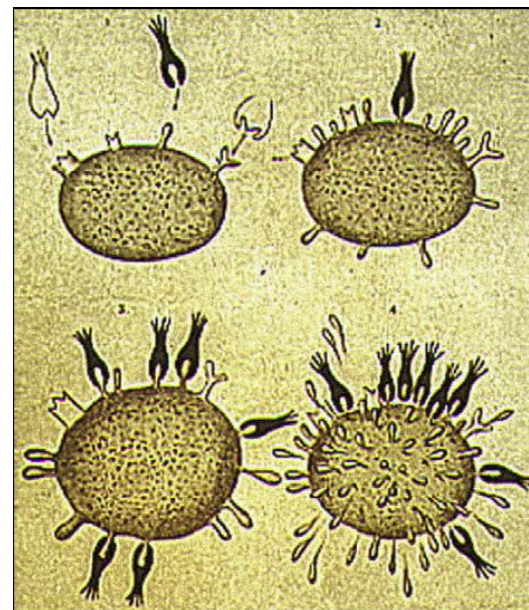
# A mágikus golyó elmélete



Paul Ehrlich (1854-1915)

- 1908 Orvosi Nobel Díj : immunológiai kutatásokért
- 1909 Salvarsan felfedezése (szifilisz elleni gyógyszer)
- Kemoterápia elnevezés
- Mágikus golyó (Magic bullet, Zauberkugel)

Oldallánc elmélet



Oldallánc elmélet



Receptor elmélet

Oldallánc, ami csak a parazitákon található, de a megtámadott sejten vagy szervén nem

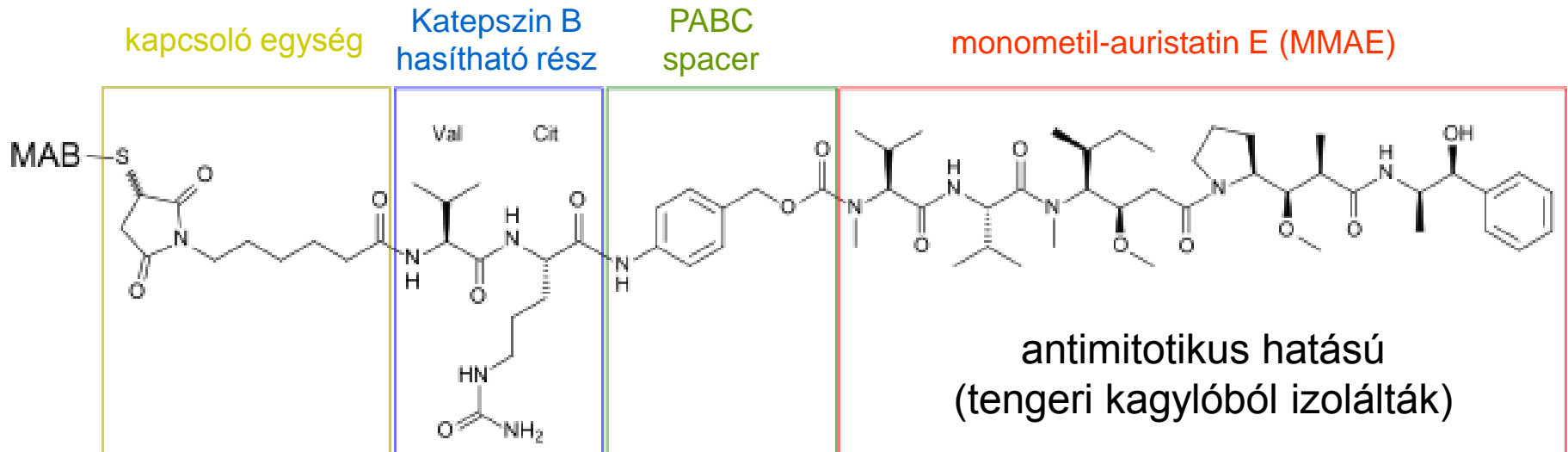


Hatóanyagok szelektív célbajuttatása ellenanyagok segítségével

# Ellenanyag – hatóanyag konjugátumok (Antibody Drug Conjugates; ADCs)

**Adcetris** (Seattle Genetics, Bothell, WA)

brentuximab vedotin



Ciszteinhez kapcsolva 1-2 hatóanyag az ellenanyagon

Alkalmazás: non-Hodgkin limfóma

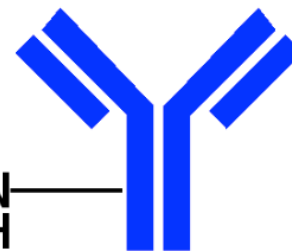
MAB: brentuximab (CD30 sejtmembrán fehérje elleni ellenanyag)

# Ellenanyag – hatóanyag konjugátumok (Antibody Drug Conjugates; ADCs)

Kadcyla (Genentech, South San Francisco, CA)

Mertansine (emtansine, tubulin inhibítor)

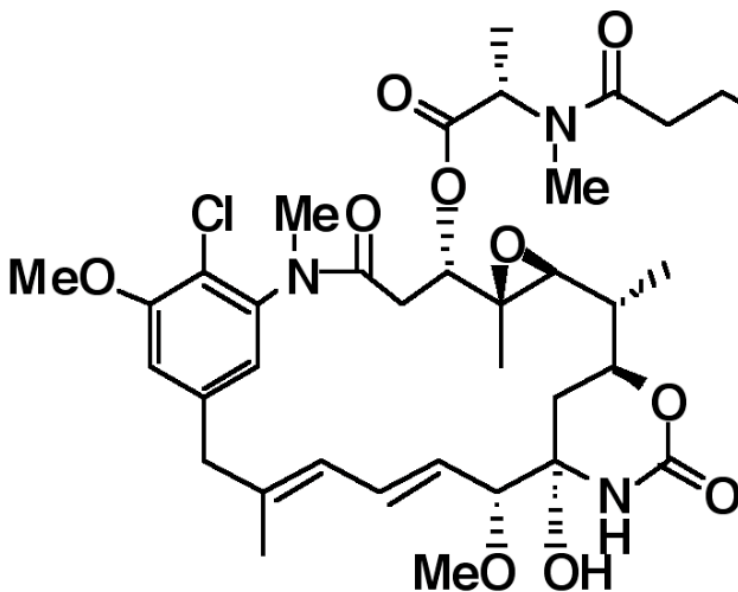
Trastuzumab  
(HER2 receptor  
ellenanyag)



DM1/Mab ~ 3,5

MCC linker

n



DM1

MCC: 4-(maleimidylmethyl) cyclohexane-1-carboxylate

# ***Ellenanyag vagy kismolekula - hatóanyag konjugátumok (ADCs vs. SMDCs)***

## **Előnyök**

## **Hátrányok**

### **ADCs:**

nagy specifitás  
hosszú élettartam  
hatékony internalizáció

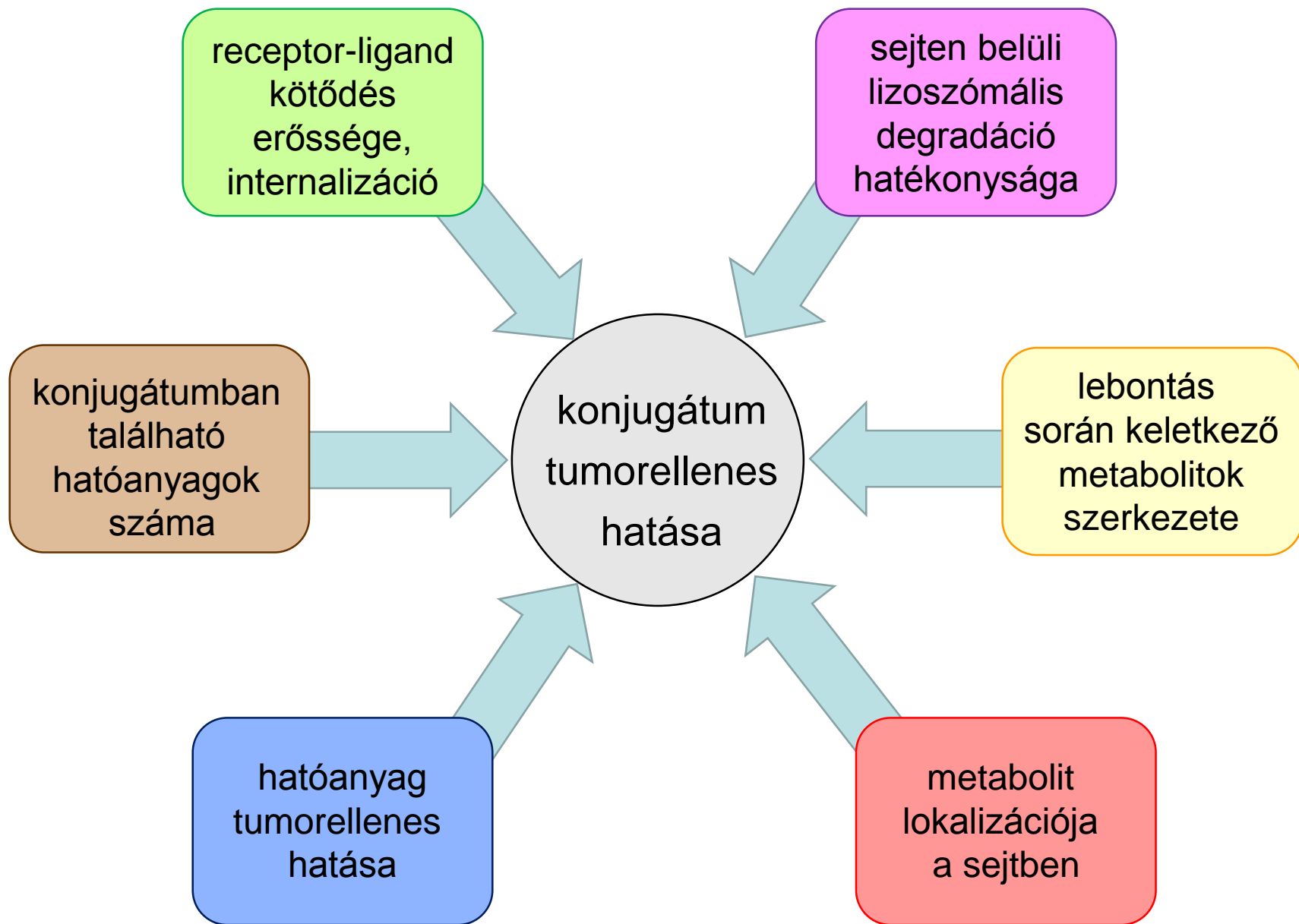
rossz permeabilitás  
esetleges immunogenitás  
kevés hatóanyag  
alacsony terápiás index  
magas költségek

### **SMDCs:**

tumor szelektivitás  
magas hatóanyag tartalom  
nem immunogén  
nagyobb szövet penetráció  
olcsóbb

kisebb mint az ADCs  
gyors metabolizmus  
és kiürülés

# A konjugátumok tumorellenes hatását befolyásoló tényezők

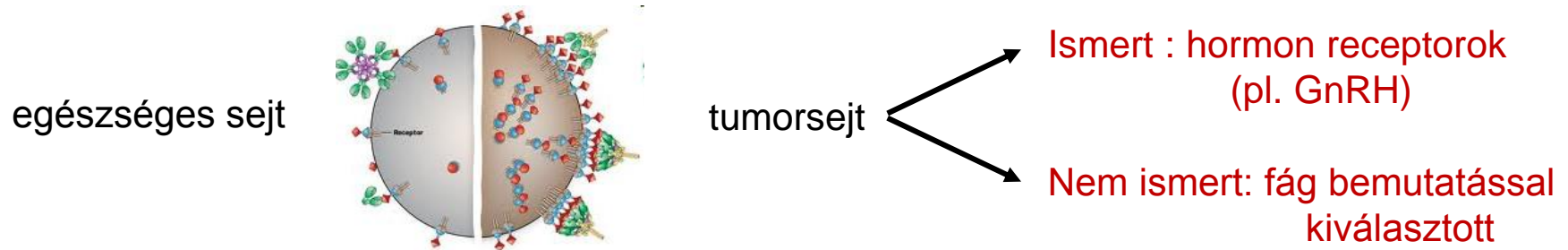


# Célpont

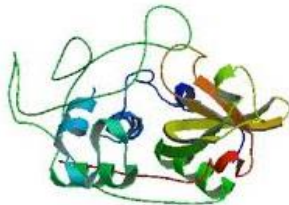
A terápia fokozott szelektivitásának lehetősége az egészséges sejtek és a tumorsejtek különbségén alapul

Néhány különbség az egészséges és tumorsejtek, szövetek között:

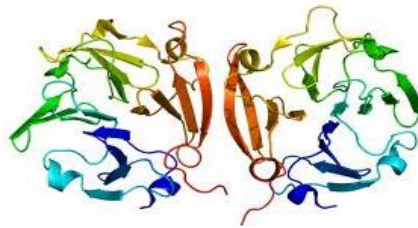
Sejtfelszíni (pl. tumorspecifikus vagy túltermelődött receptor)



Sejtbeni (pl. enzimek, egyéb fehérjék eltérő mennyiségben, minőségben)

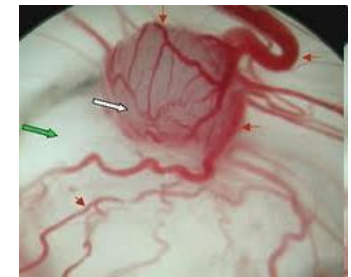


katepszin B



mátrix metallopeptidáz 9  
(MMP9)

Lokalizálható „szilárd” tumorok (pl. újonnan kialakult vérerek)





## 2018-as Kémiai Nobel Díj



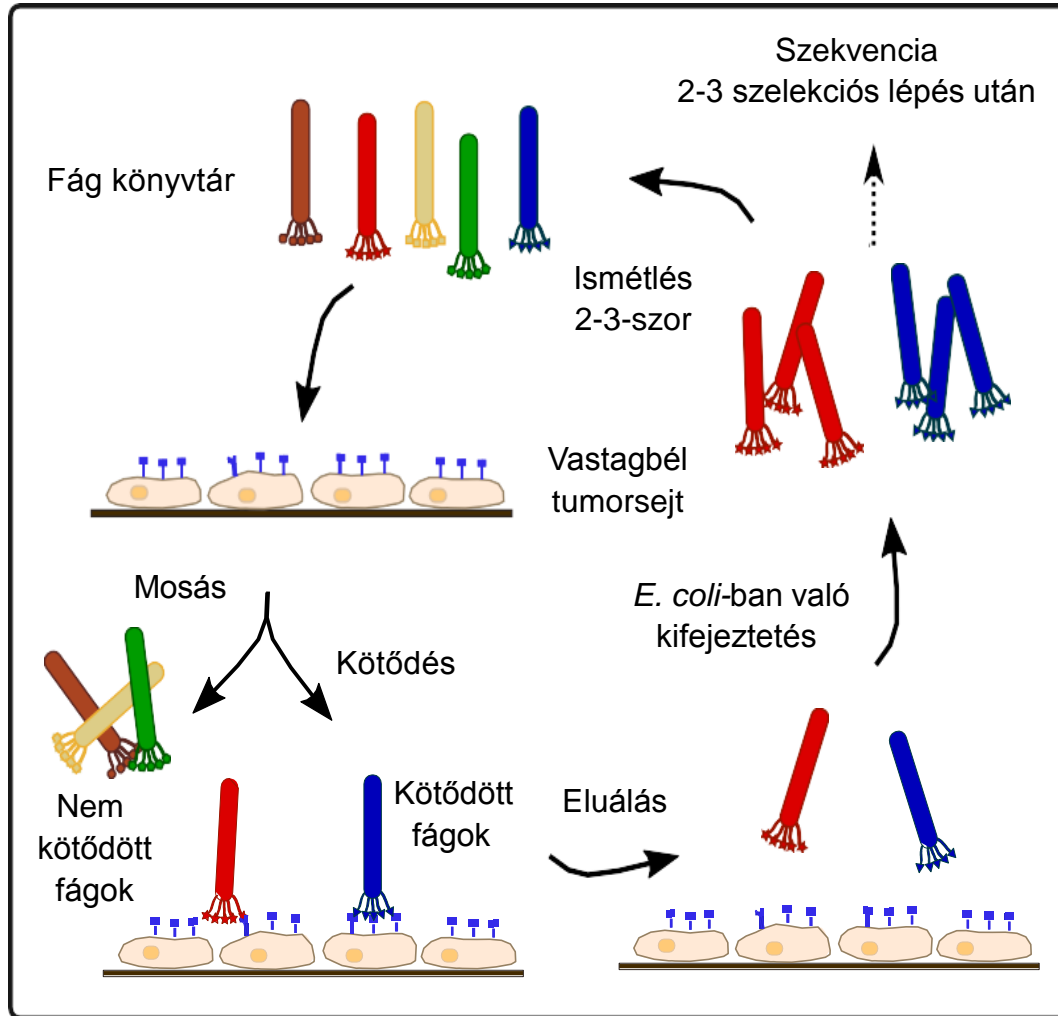
Frances H. Arnold

for the direct  
evolution of enzymes

George P. Smith    Sir Gregory P. Winter

for the phage display  
of peptides and antibodies

# Vastagbél tumorsejthez (HT-29) kötődő peptidek kiválasztása fág-bemutató technikával



VHLGYAT  
kiválasztott peptid

- Dau=Aoa-VHLGYAT-NH<sub>2</sub>**
- Dau=Aoa-LRRY-VHLGYAT-NH<sub>2</sub>**
- Dau=Aoa-GFLG-VHLGYAT-NH<sub>2</sub>**

**Dau:** daunomicin  
**Aoa:** aminooxiacetil  
**GFLG, LRRY:**  
 Katepszin B enzim által hasítható szekvenciák

10<sup>11</sup> fág klón felhasználásával, 50 kiválasztott, amelyek kevés és csak dipeptid szakasz homológiát mutattak

# Hatékonyabb konjugátum kiválasztása Ala-szken majd pozíciós szkennelés segítségével

	V	H	L	G	Y	A	T	50,5 ± 5,5
	A	H	L	G	Y	A	T	>100
	V	A	L	G	Y	A	T	26,8 ± 0,4
	V	H	A	G	Y	A	T	>100
<b>Dau=Aoa-LRRY-</b>	V	H	L	A	Y	A	T	<b>14,0 ± 1,5</b>
	V	H	L	G	A	A	T	>100
	V	H	L	G	Y	A	A	60,9 ± 3,1
	V	H	L	A	Y	A	T	27,9 ± 6,4
	V	H	L	K	Y	A	T	50,3 ± 3,0
	V	H	L	E	Y	A	T	29,5 ± 6,2
	V	H	L	L	Y	A	T	7,5 ± 3,5
<b>Dau=Aoa-LRRY-</b>	V	H	L	F	Y	A	T	<b>6,6 ± 2,9</b>
	V	H	L	S	Y	A	T	24,8 ± 7,4
	V	H	L	T	Y	A	T	21,7 ± 6,5
	V	H	L	N	Y	A	T	28,0 ± 19,4
	V	H	L	P	Y	A	T	>50

IC<sub>50</sub> értékek  
24 + 48 óra  
kezelés  
MTT teszt

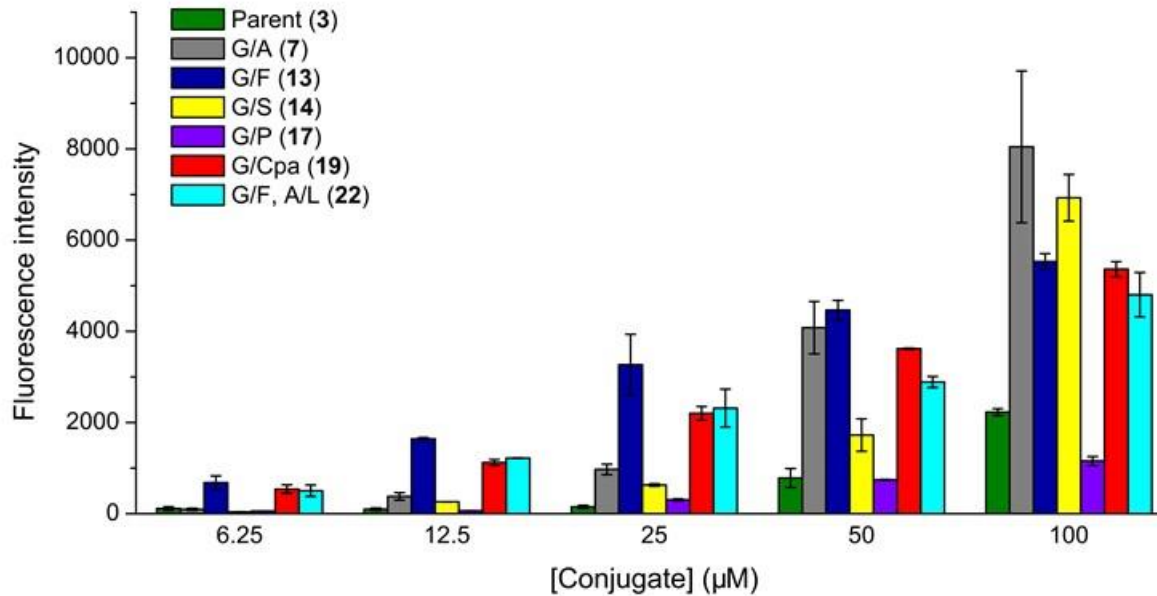


# Az újabb helyettesítések hatása HT-29 vastagbél adenokarcinoma sejtek életképességére

konjugátum	kód	IC <sub>50</sub>			
		I	II	átlag	SD
Dau=Aoa-LRRY-VHLYFYAT-NH <sub>2</sub>	<b>KK24</b>	6,7	6,35	<b>6,53</b>	<b>0,25</b>
Dau=Aoa-LRRY-VHLYFY <b>E</b> T-NH <sub>2</sub>	<b>A-E</b>	44,85	63,82	<b>54,34</b>	<b>13,41</b>
Dau=Aoa-LRRY-VHLYFY <b>S</b> T-NH <sub>2</sub>	<b>A-S</b>	16,13	19,3	<b>17,72</b>	<b>2,24</b>
Dau=Aoa-LRRY-VHLYFY <b>K</b> T-NH <sub>2</sub>	<b>A-K</b>	12,69	10,3	<b>11,50</b>	<b>1,69</b>
<b>Dau=Aoa-LRRY-VHLYFYLT-NH<sub>2</sub></b>	<b>A-L</b>	<b>3,1</b>	<b>3,24</b>	<b>3,17</b>	<b>0,10</b>
Dau=Aoa-LRRY-VHLYFY <b>P</b> T-NH <sub>2</sub>	<b>A-P</b>	11,53	10,26	<b>10,90</b>	<b>0,90</b>
Dau=Aoa-LRRY-VHLYFY <b>N</b> T-NH <sub>2</sub>	<b>A-N</b>	19,85	10,94	<b>15,40</b>	<b>6,30</b>
Dau=Aoa-LRRY-VHLYYYAT-NH <sub>2</sub>	<b>G-Y</b>	50,9	25,83	<b>38,37</b>	<b>17,73</b>
<b>Dau=Aoa-LRRY-VHLYCpaYAT-NH<sub>2</sub></b>	<b>G-Cpa</b>	<b>3,61</b>	<b>3,53</b>	<b>3,57</b>	<b>0,06</b>

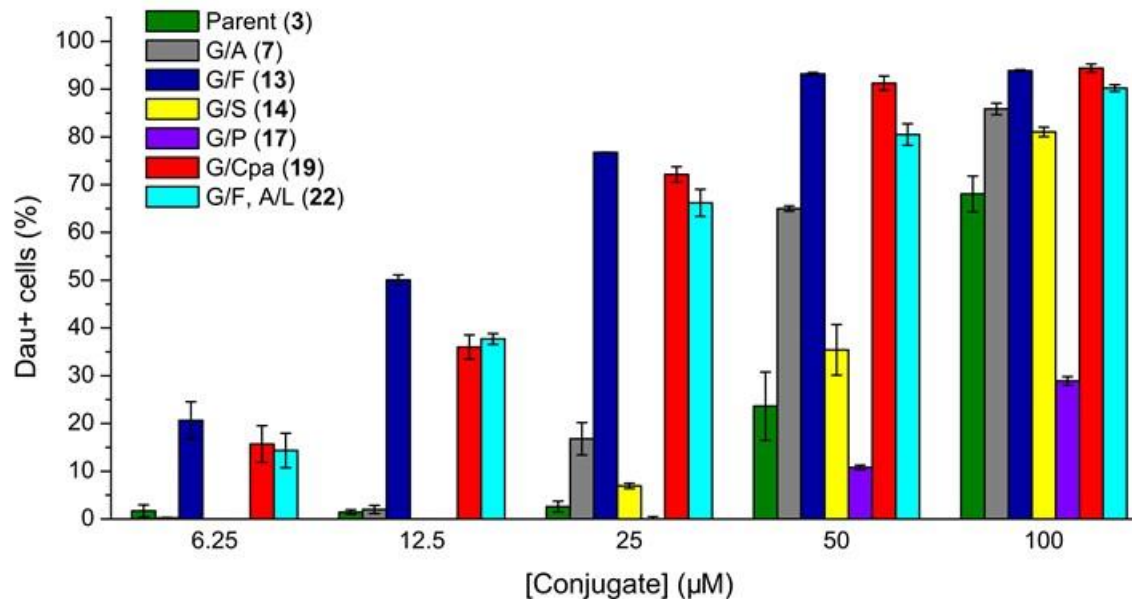
# A szekvencia módosítások hatása a sejtfelvételre

3 órás kezelést követően áramlási citométerrel történő meghatározás

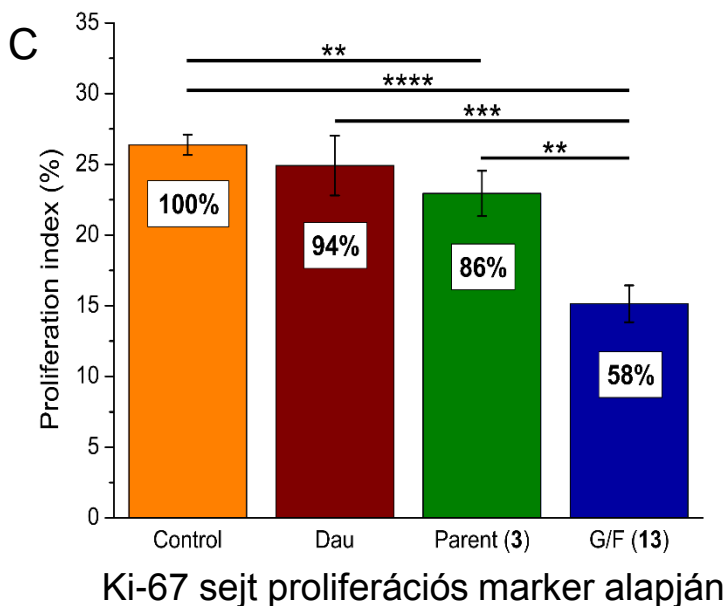
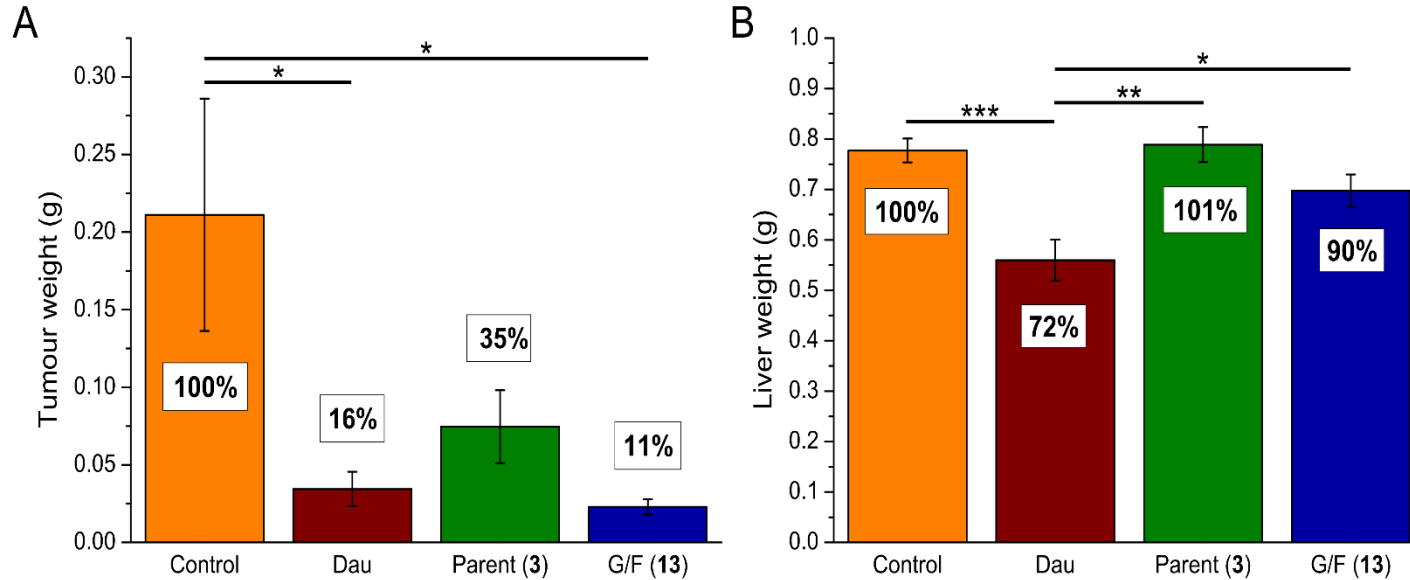


**G/F > G/Cpa > G/F, A/L >**

**> G/A > G/S > G > G/P**



# *In vivo* tumornövekedés és proliferáció gátlás, valamint toxicitás vizsgálat



- Orthotopikus HT-29 tumor modell
- SCID egerek (8-8 csoportonként)
- 13 nappal a tumorbeültetés után az első kezelés
- Dau 1mg/kg egyszer egy héten; terminálás 23. napon (egy elhullott)
- Konjugátumok: 10 mg/kg 3x ill. 2x (1. ill. 2. hét) terminálás 30. napon (1 (kontroll), 2 (3) elhullás)

# A kiválasztott KK06/2 és a KK24 vizsgálata különböző tumorsejt típusokon

GSI kód	Vegyületnév/Szekvencia	Viabilitás, 10 <sup>-5</sup> M-ban, 72 óra inkubáció elteltével			
		PANC-1	Colo-205	A2058	EBC-1
KK06/2	Dau=Aoa-LRRY-VHLGYAT-NH <sub>2</sub>	125.9%	72.2%	87.8%	93.1%
KK24	Dau=Aoa-LRRY-VHLFYAT-NH <sub>2</sub>	12.6%	42.1%	40.2%	71.3%

80% < viabilitás < 100%

50% < viabilitás < 80%

20% < viabilitás < 50%

viabilitás < 20%

PANC-1: hasnyálmirigy tumor (impedimetria)

Colo-205: vastagbél tumor (AlamarBlue)

A2058: melanóma (AlamarBlue)

EBC-1: tüdő tumor (Alamar Blue)

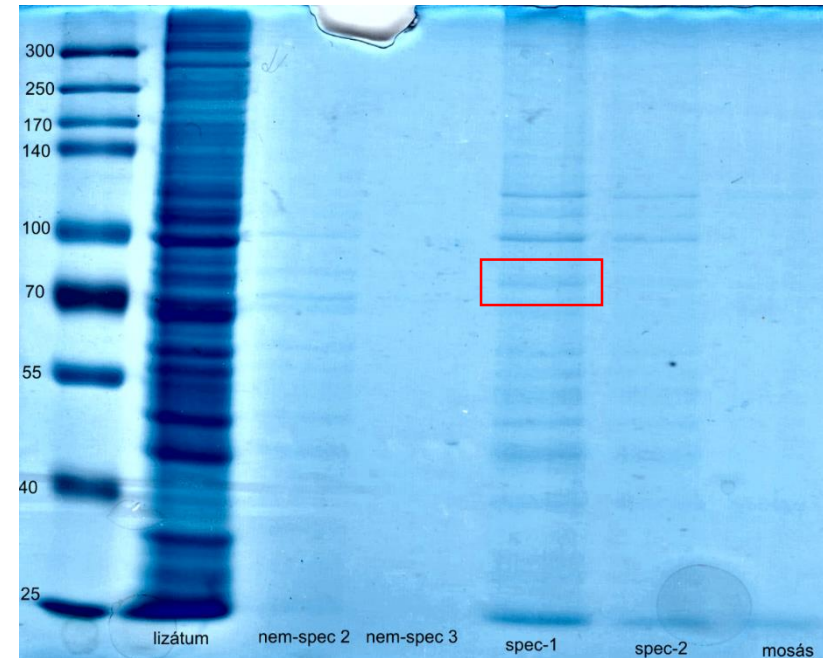
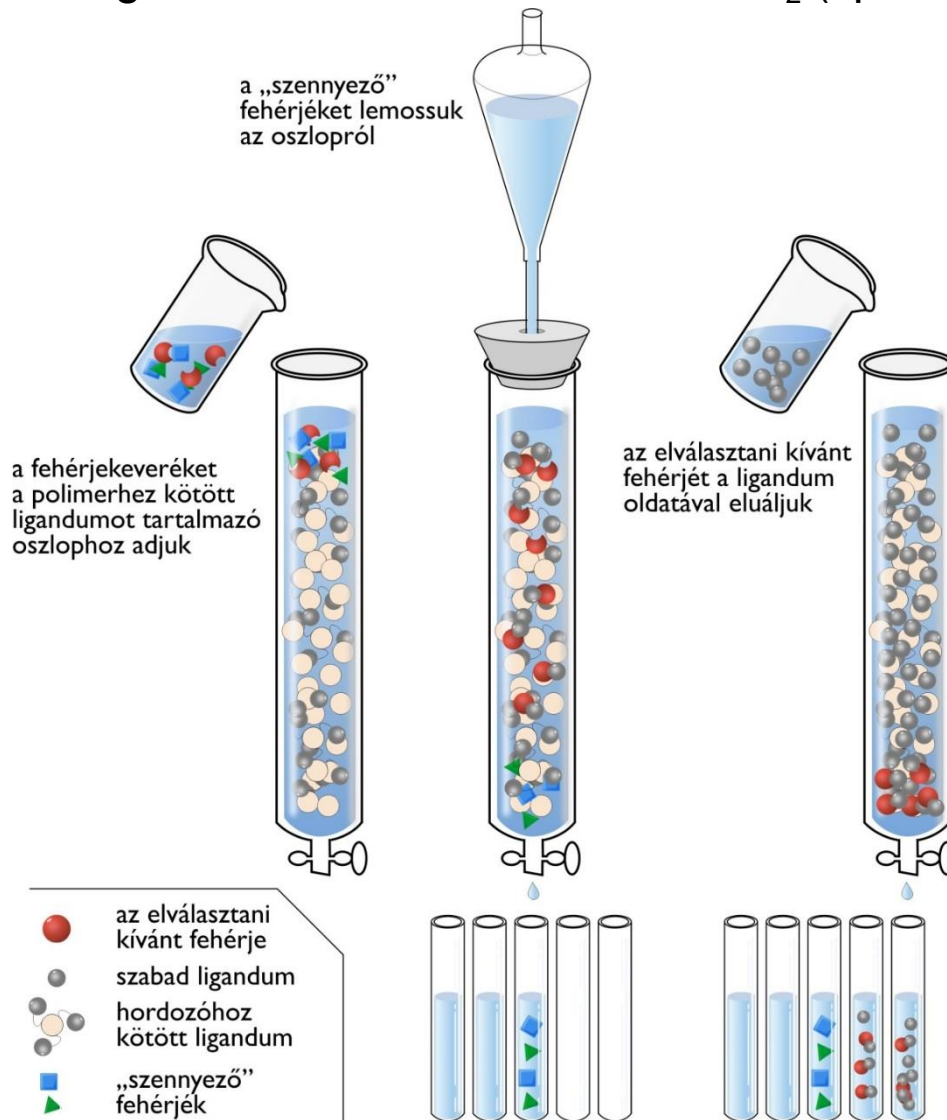
# A konjugátumok hatása különböző tumor sejt típusokon

Type of tumors (cell lines)	Dau (IC <sub>50</sub> ; μM)	KK06/2 (IC <sub>50</sub> ; μM)	KK06/2 / Dau	KK24 (IC <sub>50</sub> ; μM)	KK24 / Dau	KK06/2 / KK24
Melanoma (mice B16)	0.0089 ± 0.0053	15.2 ± 3.0	1711.3	<b>3.0 ± 0.5</b>	335.4	<b>5.07</b>
Prostate (DU145)	0.0245 ± 0.0053	<b>6.1 ± 2.2</b>	249.7	<b>3.5 ± 0.5</b>	<b>142.3</b>	1.74
Lung (H6509)	0.0475 ± 0.0016	<b>4.4 ± 1.2</b>	<b>92.6</b>	<b>2.9 ± 0.6</b>	<b>60.1</b>	1.52
Lung (H1975)	0.0133 ± 0.0047	19.3 ± 0.1	1458.7	<b>3.7 ± 0.8</b>	279.9	<b>5.22</b>
Melanoma (A2058)	0.0332 ± 0.0004	<b>10.5 ± 5.8</b>	316.8	<b>3.5 ± 1.3</b>	<b>104.5</b>	<b>3.00</b>
Head & neck (PE/CA PJ41)	0.0258 ± 0.0054	<b>9.4 ± 3.5</b>	363.9	<b>4.3 ± 0.1</b>	165.7	<b>2.19</b>
Head & neck i (PE/CA PJ15)	0.0264 ± 0.0050	20.2 ± 4.6	759.3	<b>7.4 ± 3.4</b>	277.3	<b>2.73</b>
Liver(HepG2)	0.0213 ± 0.0009	22.4± 4.4	1052.6	<b>4.7 ± 0.5</b>	220.2	<b>4.77</b>
Melanoma (M24)	0.0936 ± 0.0258	<b>15.4 ± 3.7</b>	164.3	<b>5.8 ± 0.9</b>	<b>61.7</b>	<b>2.66</b>
Breast (MDA-MB-231)	0.0529 ± 0.0103	<b>6.3 ± 2.5</b>	<b>118.8</b>	<b>4.6 ± 0.8</b>	<b>86.6</b>	1.37
Melanoma (WM983b)	0.0442 ± 0.0192	<b>7.1 ± 2.5</b>	159.8	<b>5.1 ± 0.4</b>	<b>114.6</b>	1.39
Glioma (U87MG)	0.0279 ± 0.0035	<b>14.2 ± 3.5</b>	510.3	<b>6.6 ± 0.2</b>	236.9	<b>2.15</b>
Lung (A549)	0.0681 ± 0.0227	25.9 ± 2.3	380.1	<b>5.9 ± 1.5</b>	<b>86.1</b>	<b>4.39</b>
Colorectal (HT116)	0.1271 ± 0.0219	33.6 ± 4.4	264.1	<b>7.2 ± 0.3</b>	<b>57.0</b>	<b>4.67</b>
Prostate (PC-3))	0.0260 ± 0.0071	20.5 ± 0.3	787.5	<b>5.9 ± 1.6</b>	226.7	<b>3.48</b>
Colorectal (egér C26)	0.1260 ± 0.0468	<b>15.8 ± 2.5</b>	<b>125.7</b>	<b>8.3 ± 1.0</b>	<b>66.0</b>	1.90
Colorectal (HT-29)	0.2029 ± 0.0010	30.1 ± 0.3	<b>148.3</b>	<b>11.6 ± 0.1</b>	<b>57.1</b>	<b>2.60</b>
Colorectal (WIDR)	0.2401 ± 0.0363	34.1 ± 3.2	<b>141.8</b>	<b>15.1 ± 2.9</b>	<b>62.8</b>	<b>2.26</b>
Ovarian (OVCAR-3)	0.4729 ± 0.0636	<b>13.8 ± 0.5</b>	<b>29.3</b>	<b>11.3 ± 2.6</b>	<b>24.0</b>	1.22
Breast (MCF-7)	0.2860 ± 0.0247	22.2 ± 9.2	<b>77.6</b>	<b>11.1 ± 3.8</b>	<b>38.8</b>	<b>2.00</b>
Breast (mice 4T1)	0.0408 ± 0.0068	34.2 ± 0.4	837.4	<b>11.6 ± 3.6</b>	284.6	<b>2.95</b>
Colorectal (HT-25)	0.1564 ± 0.0721	33.2 ± 3.5	212.4	<b>15.4 ± 2.8</b>	<b>98.5</b>	<b>2.16</b>
Pancreas (PANC-1)	0.4667 ± 0.0366	31.7 ± 4.5	<b>68.0</b>	26.9 ± 8.1	<b>57.7</b>	<b>1.18</b>
Fibroblast (MRC-5)	0.2547 ± 0.0006	<b>39.3 ± 24.6</b>	<b>154.2</b>	<b>52.1 ± 1.7</b>	<b>204.6</b>	<b>0.75</b>



# Affinitás kromatográfia receptor meghatározáshoz

Ligandum: H-LRRYVHLFYAT-NH<sub>2</sub> (spec-1), H-LRRYVHLGYAT-NH<sub>2</sub> (spec-2)



# Sejtlizátum affinitás kromatográfiája és MS vizsgálata

Row	Accession	Protein	MW [kDa]	pI	Scores	#Peptides	SC [%]	RMS90 [ppm]
1	HSP7C_HUMAN	Heat shock cognate 71 kDa protein OS=Homo sapiens GN=HSPA8 PE=1 SV=1	70,9	5,4	5795.4 (M.score:5795.4)	69	79,6	3,75
2	HS71A_HUMAN	Heat shock 70 kDa protein 1A OS=Homo sapiens GN=HSPA1A PE=1 SV=1	70,0	5,5	4094.9 (M.score:4094.9)	50	79,4	3,87
3	GDIB_HUMAN	Rab GDP dissociation inhibitor beta OS=Homo sapiens GN=GDI2 PE=1 SV=2	50,6	6,1	3991.0 (M.score:3991.0)	46	77,5	4,24
4	EZRI_HUMAN	Ezrin OS=Homo sapiens GN=EZR PE=1 SV=4	69,4	5,9	2992.6 (M.score:2992.6)	45	72,2	3,68
5	EF2_HUMAN	Elongation factor 2 OS=Homo sapiens GN=EEF2 PE=1 SV=4	95,3	6,4	2615.6 (M.score:2615.6)	37	56,8	3,86
6	UBA1_HUMAN	Ubiquitin-like modifier-activating enzyme 1 OS=Homo sapiens GN=UBA1 PE=1 SV=3	117,8	5,5	2587.9 (M.score:2587.9)	36	57,9	3,81
7	MAOX_HUMAN	NADP-dependent malic enzyme OS=Homo sapiens GN=ME1 PE=1 SV=1	64,1	5,8	3477.6 (M.score:3477.6)	34	77,8	3,91
8	PUR9_HUMAN	Bifunctional purine biosynthesis protein PURH OS=Homo sapiens GN=ATIC PE=1 SV=3	64,6	6,3	2342.5 (M.score:2342.5)	34	78,2	4,51
9	ANXA5_HUMAN	Annexin A5 OS=Homo sapiens GN=ANXA5 PE=1 SV=2	35,9	4,9	2917.8 (M.score:2917.8)	33	75,6	3,98
10	ALDOA_HUMAN	Fructose-bisphosphate aldolase A OS=Homo sapiens GN=ALDOA PE=1 SV=2	39,4	8,3	2712.0 (M.score:2712.0)	33	87,6	3,47
11	TRXR1_HUMAN	Thioredoxin reductase 1, cytoplasmic OS=Homo sapiens GN=TXNRD1 PE=1 SV=3	70,9	7,2	3080.1 (M.score:3080.1)	32	54,1	4,04
12	AATC_HUMAN	Aspartate aminotransferase, cytoplasmic OS=Homo sapiens GN=GOT1 PE=1 SV=3	46,2	6,5	2900.9 (M.score:2900.9)	32	82,1	3,78
13	SYYC_HUMAN	Tyrosine--tRNA ligase, cytoplasmic OS=Homo sapiens GN=YARS PE=1 SV=4	59,1	6,6	1840.5 (M.score:1840.5)	31	63,4	4,24
14	AL9A1_HUMAN	4-trimethylaminobutyraldehyde dehydrogenase OS=Homo sapiens GN=ALDH9A1 PE=1 SV=3	53,8	5,7	2412.5 (M.score:2412.5)	30	82,4	3,74
15	ALDOC_HUMAN	Fructose-bisphosphate aldolase C OS=Homo sapiens GN=ALDOC PE=1 SV=2	39,4	6,4	2310.8 (M.score:2310.8)	30	84,1	3,75
16	CPNE3_HUMAN	Copine-3 OS=Homo sapiens GN=CPNE3 PE=1 SV=1	60,1	5,6	2417.1 (M.score:2417.1)	29	77,1	3,97
17	LDHA_HUMAN	L-lactate dehydrogenase A chain OS=Homo sapiens GN=LDHA PE=1 SV=2	36,7	8,4	2396.5 (M.score:2396.5)	29	79,2	4,00
18	UGDH_HUMAN	UDP-glucose 6-dehydrogenase OS=Homo sapiens GN=UGDH PE=1 SV=1	55,0	6,7	2025.3 (M.score:2025.3)	29	74,1	4,40

Irodalmazás: Hsp70 tumor sejtek felszínén is megjelenő fehérje

Hsp70 fehérjét felismerő peptidek:

**VHLTPVEK** (Hsb; Hemoglobin B lánc); **ASHLGLAR** (A6R)

Fourie AM, et al. 1994 J Biol Chem 269: 3470-3478

Eredeti fág-könyvtárból kiválasztott peptid: VHLGYAT

# Tüdőrák terápiájára alkalmas irányító peptidek keresése

Chang D-K., et al. PLOS ONE 4: e4171 (2009)

Fág-bemutató eljárással kiválasztott peptidszekvenciák (**12 aminosav tagszámú**), amelyek felismerik a NSCLC (nem kissejtes tüdő tumor) CL1-5 sejteket:

5-2	TDSILRSYDWTY	27/30
5-4	DMPKQLLAPWYY	3/30
4-1	TDSILRSYDWTY	20/24
4-5	DMPKQLLAPWYY	2/24
3-1	TDSILRSYDWTY	1/5

A TDSILRSYDWTY szekvencia gyakorisága a klónokban 20%-ról 90%-ra emelkedett A 3. illetve az 5. szelekciós ciklusból vett random mintavétel esetén.

A peptid kötődik a tüdő tumorszövethez, de csak minimálisan az egészséges tüdő szövethez.

# Tervezett és szintetizált irányító peptid – hatóanyag konjugátumok

C-terminális fontos lehet. Hogy befolyásolja a hatást a a peptidlánc hossza?

	IC <sub>50</sub> (μM) EBC-1 (tüdő tumor sejtvonala)
Dau=Aoa-LRRY-TDSILRSYDWTY-NH <sub>2</sub>	20,7 ± 1,2
Dau=Aoa-LRRY-SILRSYDWTY-NH <sub>2</sub>	n.d.
Dau=Aoa-LRRY-LRSYDWTY-NH <sub>2</sub>	10,3 ± 5,7
Dau=Aoa-LRRY-SYDWTY-NH <sub>2</sub>	7,4 ± 5,4
Dau=Aoa-LRRY-DWTY-NH <sub>2</sub>	20,8 ± 15,1

4-6 aminosavval rövidíthető a szekvencia

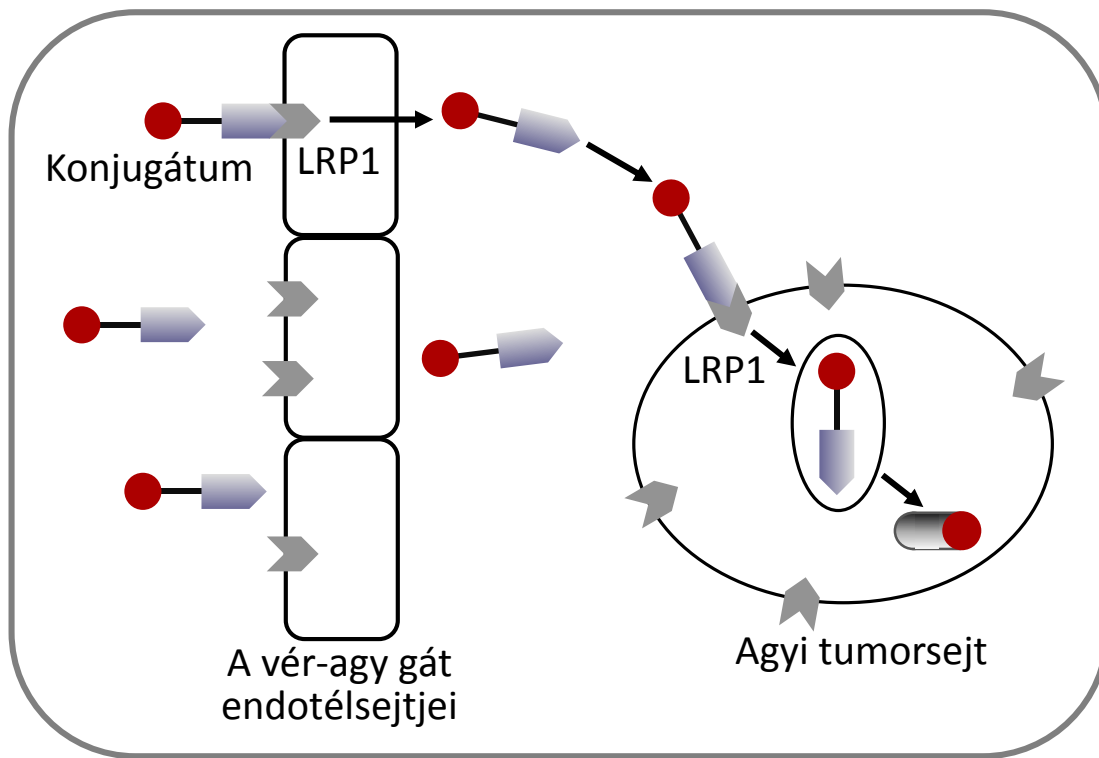
Tervezett új analógok:

Dau=Aoa-LRSYDWTY-NH<sub>2</sub>

Dau=Aoa-LRRSYDWTY-NH<sub>2</sub>

# Több határfelületen keresztüli célbajuttatás: Angiopep-2

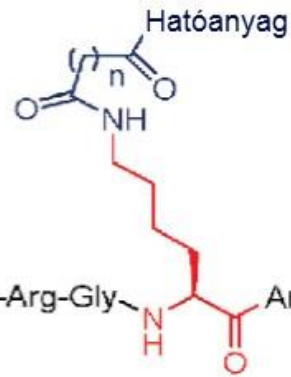
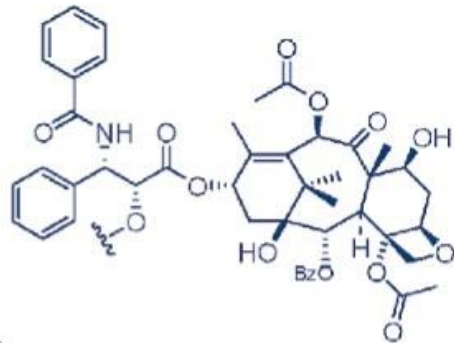
- Aprotin (szerin proteáz inhibitor fehérje) receptor közvetített átjutás a vér – agy gáton → fehérje adatbázisok; aprotin szekvencia homológok →
- Mind az LRP1 (alacsony sűrűségű lipoprotein receptor-kapcsolt fehérje 1) ligandja
- Szekvencia illesztési program eredményei alapján ~ 100 peptidet vizsgáltak a vér – agy gáton való átjutás szempontjából
- 19 aminosavból álló peptid szekvencia: H – TFFYGGSRGKRNNFKTEEY – OH (Demeule, M. et al, 2008)



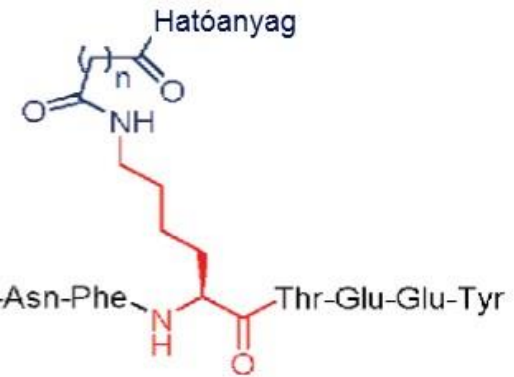
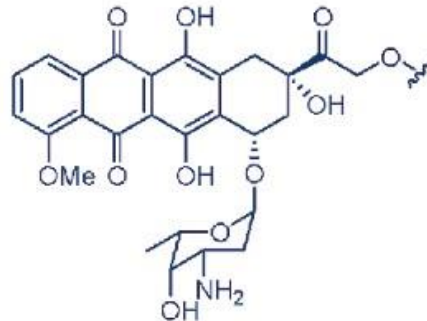
# ANG1005, ANG1007, ANG1009



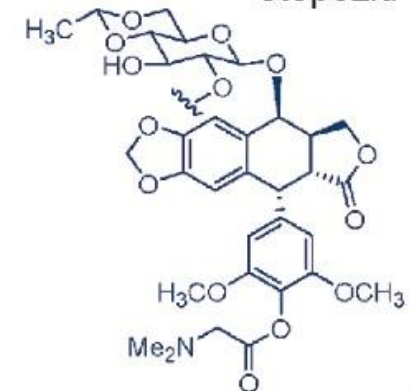
**ANG1005**  
 $n = 2$   
Hatóanyag = paclitaxel



**ANG1007**  
 $n = 2$   
Hatóanyag = doxorubicin



**ANG1009**  
 $n = 3$   
Hatóanyag = dimetilglicin etopozid



# Angiopep-2 – daunomicin konjugátumok

**T001**

H-TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH

**T002**

H-TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH

Dau=Aoa<sub>↓</sub>

**T003**

Dau=Aoa-TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH

**T004**

H-TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH

Dau=Aoa<sub>↓</sub>

**T005**

Dau=Aoa-TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH

Dau=Aoa<sub>↓</sub>

**T006**

H-TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH

Dau=Aoa<sub>↓</sub>

↓Aoa=Dau

**T007**

Dau=Aoa-TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH

Dau=Aoa<sub>↓</sub>

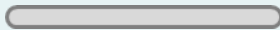
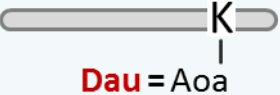
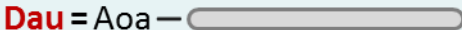
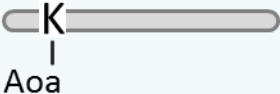
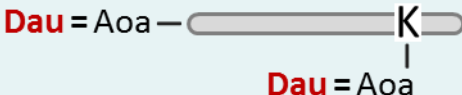
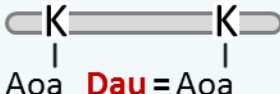
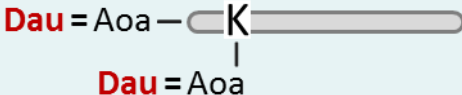

**T008**

Dau=Aoa-TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH

Dau=Aoa<sub>↓</sub>

↓Aoa=Dau

# In vitro sejtéletképesség gátlás

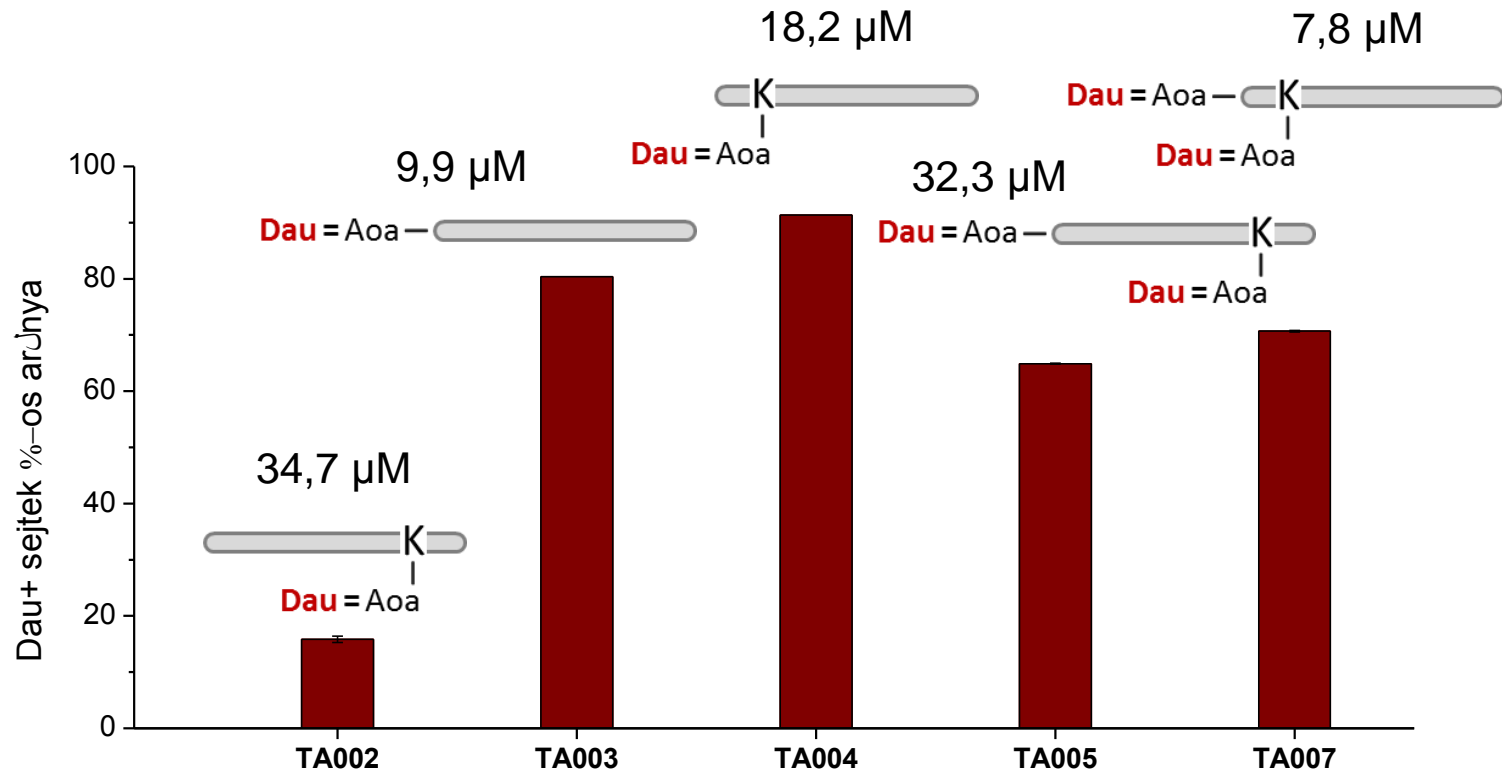
Kód	Szerkezet	IC <sub>50</sub> /μM
TA001		> 50
TA002		34,7 ± 1,6
TA003		9,9 ± 5,1
TA004		18,2 ± 2,8
TA005		32,3 ± 8,1
TA006		21,6 ± 5,4
TA007		7,8 ± 0,5
TA008		a mérés során kicsapódott

MTT-teszt  
24 óra + 48 óra



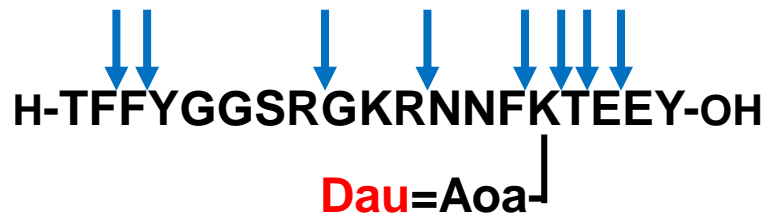
# Sejtfelvétel

- módszer: áramlási citometria
- U87 human glioblastoma sejt vonal
- $c = 50 \mu\text{M}$  koncentráció, 1 óra kezelési idő



# Konjugátumok lizoszómális lebomlása

TA002:  $IC_{50} = 34,7 \mu M$



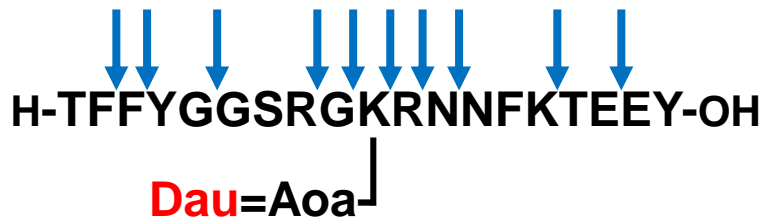
- ✓ 1 óránál nincs intakt konjugátum
- ✓ H-Lys(Dau=Aoa)-OH 1 óránál jelenik meg, 6 óránál főcsúcs
- ✓ 72 óránál csak ez a metabolit látszik

TA003:  $IC_{50} = 9,9 \mu M$



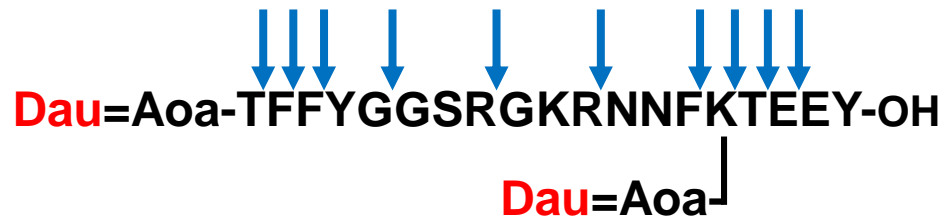
- ✓ 1 óránál nincs intakt konjugátum
- ✓ Dau=Aoa-Thr-Phe-OH > Dau=Aoa-Thr-OH 1 óránál
- ✓ Dau=Aoa-Thr-OH > Dau=Aoa-Thr-Phe-OH 6 óránál
- ✓ 72 óránál csak Dau=Aoa-Thr-OH

TA004:  $IC_{50} = 18,2 \mu M$



- ✓ 1 óránál nincs intakt konjugátum
- ✓ H-Lys(Dau=Aoa)-OH 6 óránál
- ✓ 72 óránál H-Gly-Lys(Dau=Aoa)-Arg-OH > > H-Lys(Dau=Aoa)-OH >> >> H-Gly-Lys(Dau=Aoa)-OH

TA005:  $IC_{50} = 32,3 \mu M$



- ✓ 1 óránál nincs intakt konjugátum
- ✓ H-Lys(Dau=Aoa)-OH > Dau=Aoa-Thr-OH 1 óránál
- ✓ Dau=Aoa-Thr-OH > H-Lys(Dau=Aoa)-OH 6 óránál
- ✓ 72 óránál csak ez a két metabolit látható

# Összefoglalás

A fág-bemutatásos technika segítségével kiválasztott irányító peptidek célba juttató képessége javítható szerkezet módosítással:  
pl. szekvencia és vagy lánchossz változtatással.

Dau=Aoa-LRRY-VHLGYAT-NH<sub>2</sub>



Dau=Aoa-LRRY-VHLFYAT-NH<sub>2</sub>

Az irányító peptidhez kapcsolt hatóanyagok száma és pozíciója jelentősen befolyásolja a biológiai aktivitást.

  
Dau = Aoa



Dau = Aoa - 

# ***Köszönetnyilvánítás***

## **ELTE-MTA Peptidkémiai Kutatócsoport**

Pethő Lilla

Oláhné Szabó Rita

Biri-Kovács Beáta

Szabó Ildikó

Bánóczy Zoltán

Vácziné Schlosser Gitta

Kiss Krisztina (OTDK 2x 3. Díj)

Térmeg Anita (ELTE TDK 1. Díj)

## **Semmelweis Egyetem**

Kőhidai László

Lajkó Eszter

Láng Orsolya

Murányi József

## **Országos Onkológiai Intézet**

Tóvári József

Ivan Randelovis

Kapuvári Bence

# Támogatók



NVKP\_16-1-2016-0036



MSCA-ITN-2014-ETN:  
Marie Skłodowska-Curie  
Innovative Training Networks (ITN-ETN)



K 119552



VEKOP-2.3.3-15-2017-00020

# MEGHÍVÓ

## Zemplén Géza-díj átadásának ünnepélyes előadói ülése

2018. december 17., 14 óra

MTA Székház, Felolvasóterem

1051 Budapest, Széchenyi István tér 9

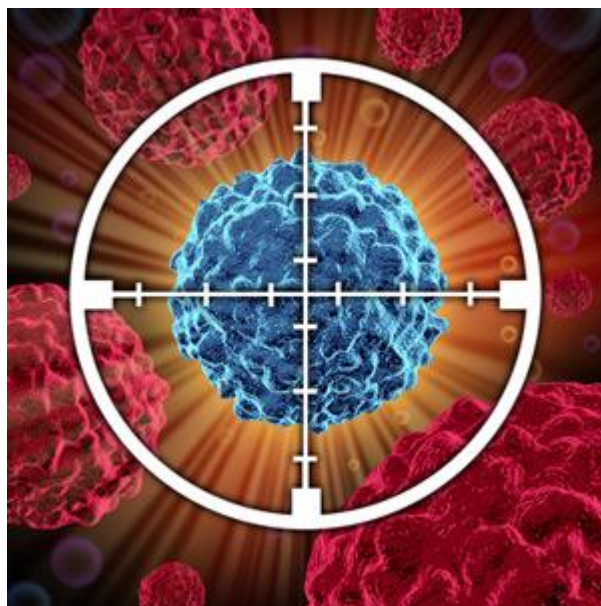
Program:

### **Zemplén Géza-fődíj**

**Mező Gábor:** *Variációk egy témára: gyógyszerek célba juttatása peptidekkel*

### **Zemplén Géza-díj**

**Hunyadi Attila:** *A növényi rovarhormonoktól az antitumor nanorészecskékig*



Köszönöm a megtisztelő figyelmüket