

# ANGIOPEP-2 - DAUNOMICIN KONJUGÁTUMOK SZINTÉZISE ÉS *IN VITRO* VIZSGÁLATA

---

Pethő Lilla\*, Oláhné Szabó Rita, Térmeg Anita, Mező Gábor

MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

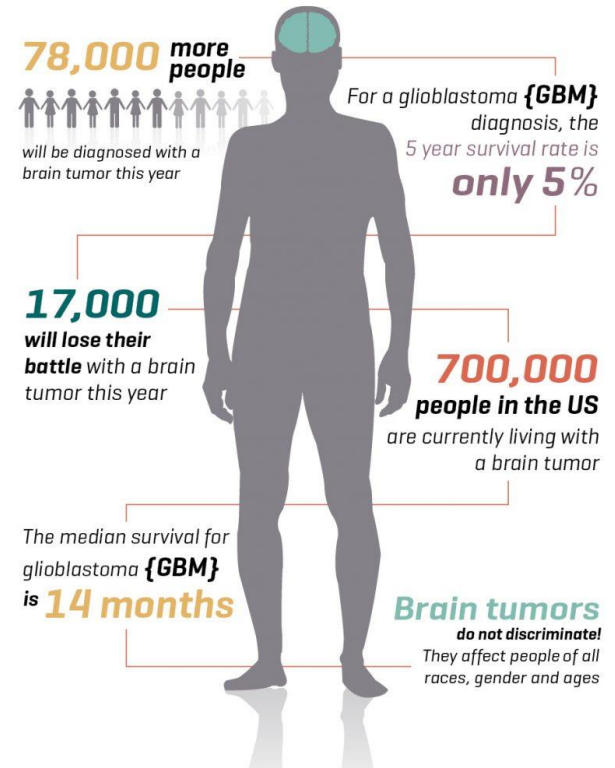
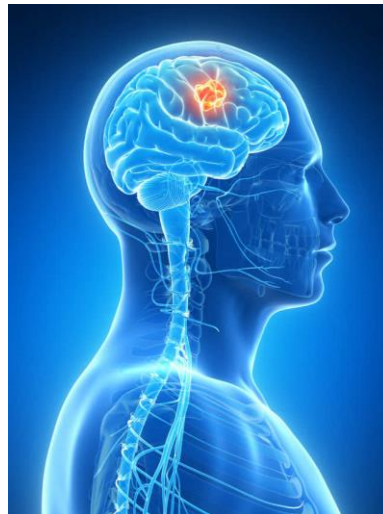
Peptidkémiai Munkabizottság tudományos ülése

2019.05.28.

# Agytumorok

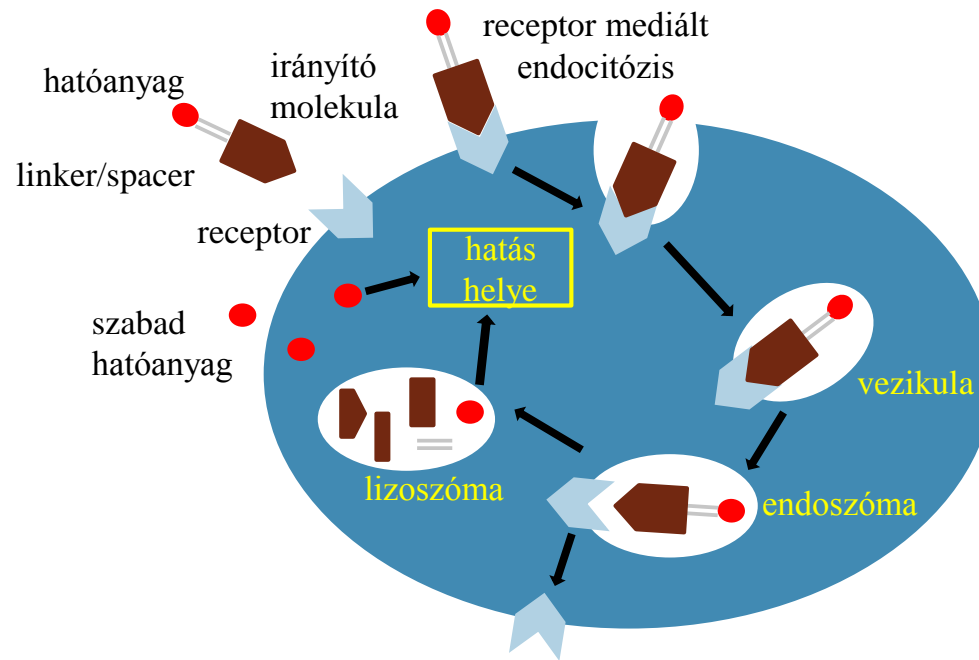
~80% központi idegrendszeri glia sejtekből  
glioblastoma  
magas letalitás – medián halálozási idő 15 hónap

kezelési nehézségek



# Irányított tumorterápia

hatóanyag szelektív célbajuttatása  
mellékhatások csökkentése  
hatóanyag szállító rendszer

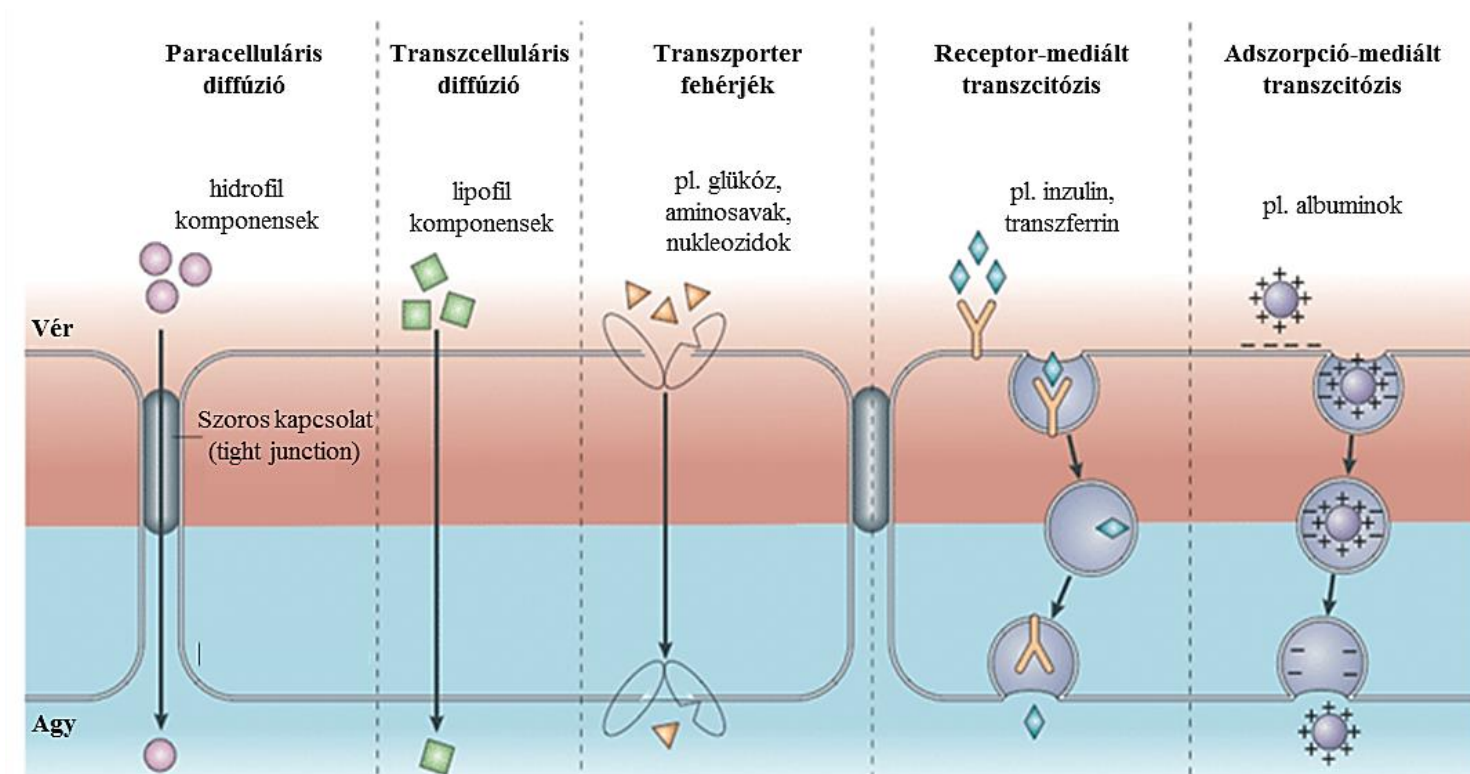


Mező G., Manea M., *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2010; 7, 79-96.

Mező G., Hegedüs R., Szabó I., *Természet Világa*, 2012; 143, 448-451.

# Transzport a BBB-n keresztül

perifériás keringést és az agyi extracelluláris folyadékot elszeparáló szemipermeábilis rendszer



# Angiopep-2

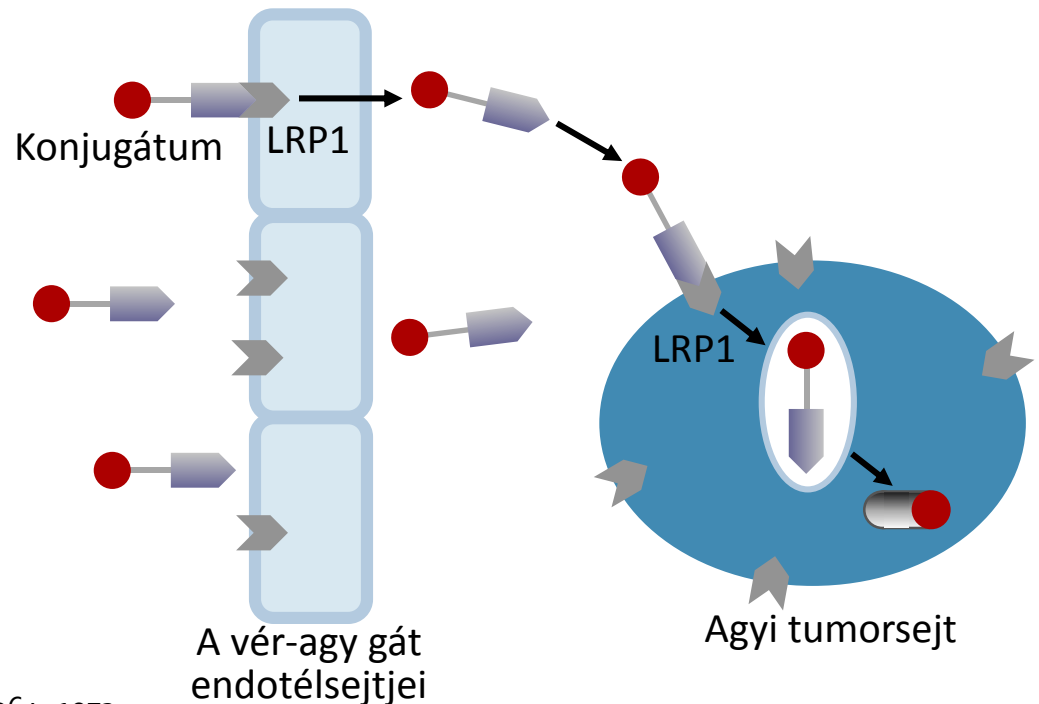
19 aminosavból álló peptid

H-TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH

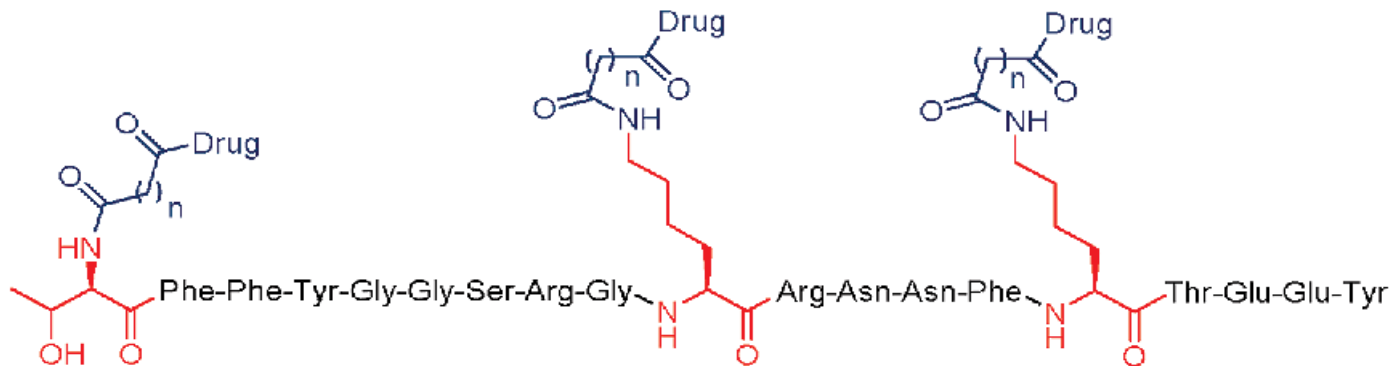
az LRP1 (alacsony sűrűségű lipoprotein receptor-kapcsolt fehérje 1)  
ligandja

BBB-n receptor  
mediált transzcitózissal

tumorsejtbe receptor  
mediált endocitózissal



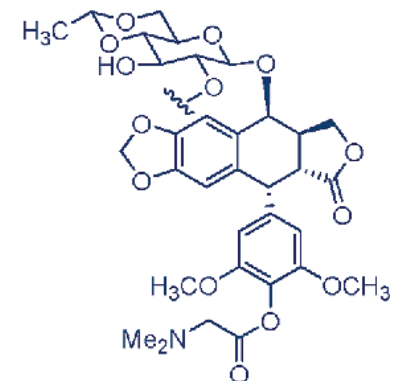
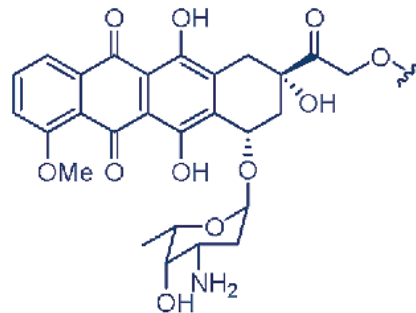
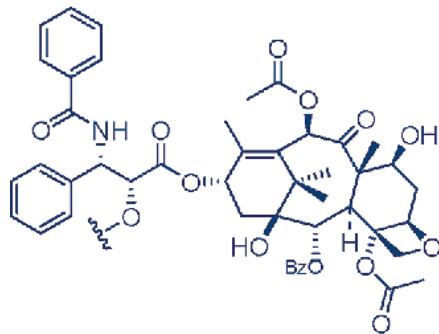
# Alkalmazott konjugátumok



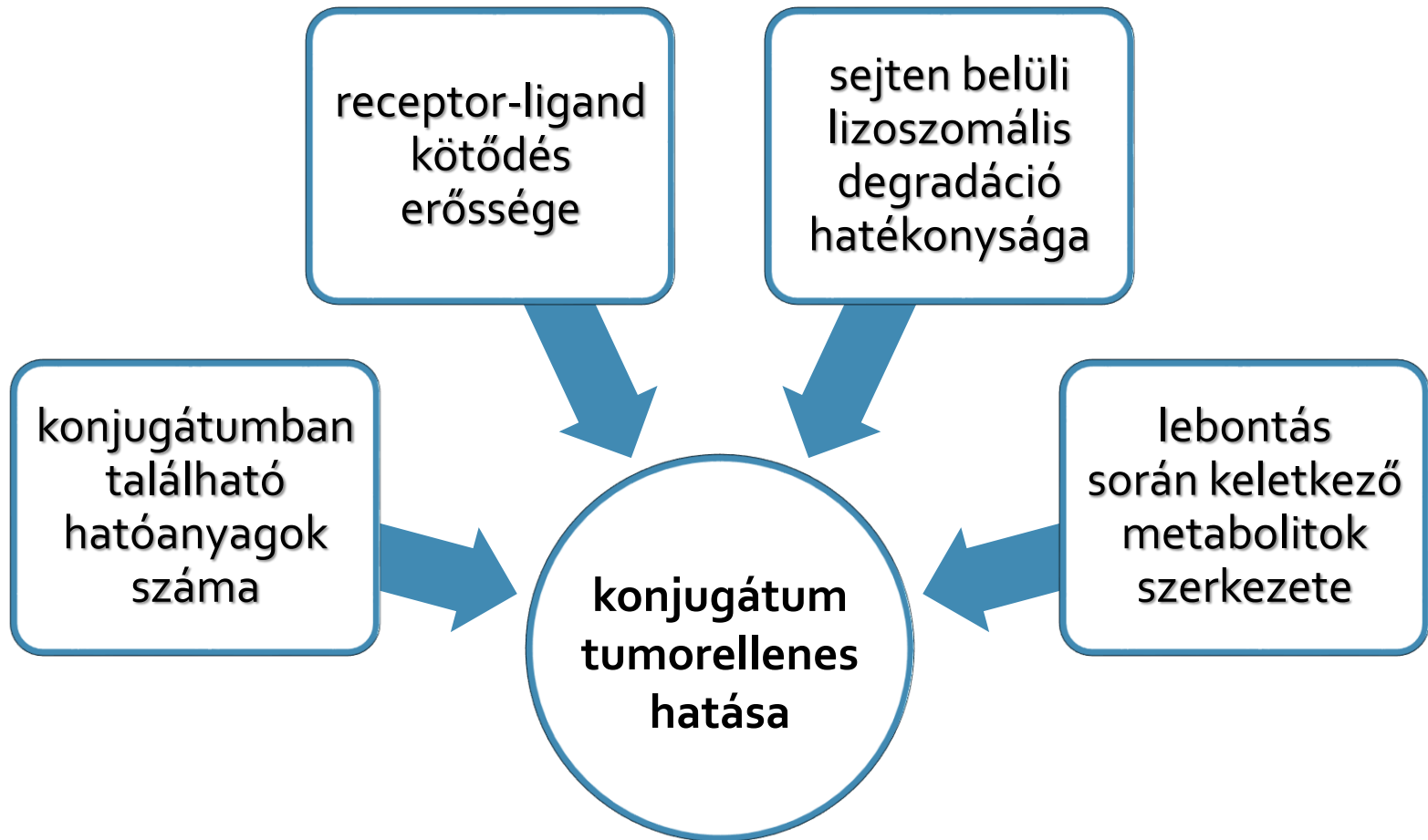
**ANG1005**  
n = 2  
paclitaxel

**ANG1007**  
n = 2  
doxorubicin

**ANG1009**  
n = 3  
dimetilglicin etopozid



3 hatóanyag észter kötéssel



# Szerkezetek

natív peptid

H-TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH

1 hatóanyag

H-TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH

Dau=Aoa  
|

H-TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH

Dau=Aoa  
|

Dau=Aoa-TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH

2 hatóanyag

Dau=Aoa-TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH

Dau=Aoa  
|

H-TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH

Dau=Aoa  
|  
Dau=Aoa  
|

Dau=Aoa-TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH

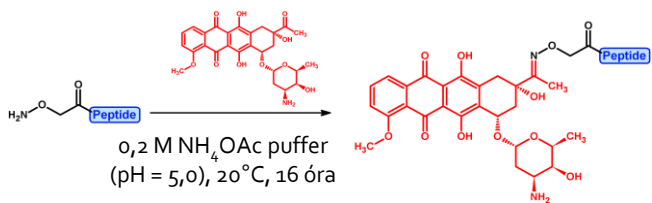
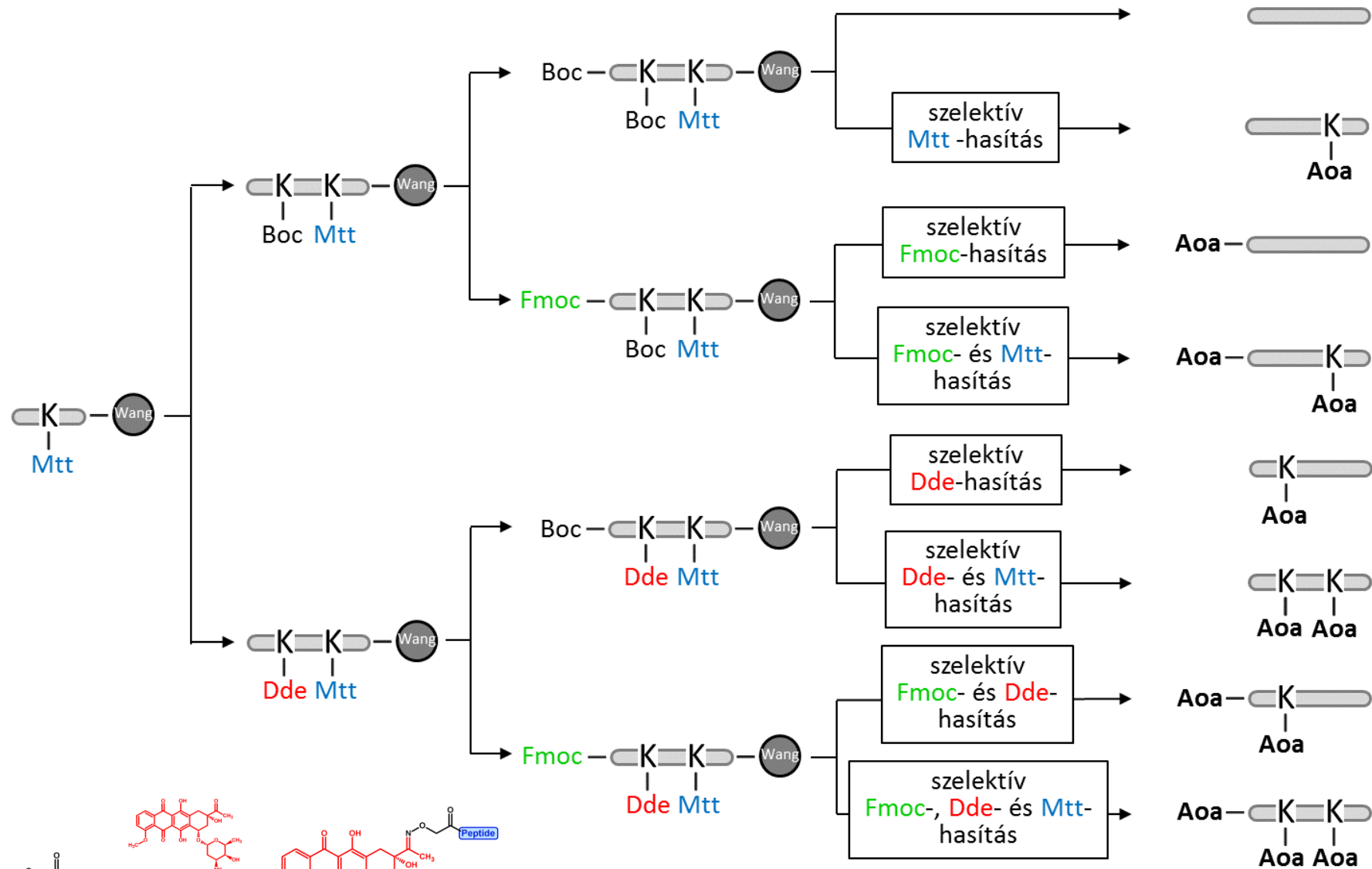
Dau=Aoa  
|

3 hatóanyag

Dau=Aoa-TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH

Dau=Aoa  
|  
Dau=Aoa  
|


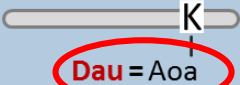

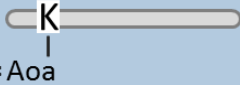
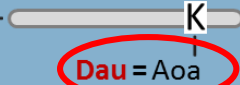
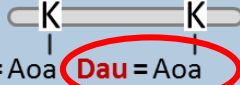

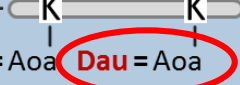




# In vitro citosztázis vizsgálat

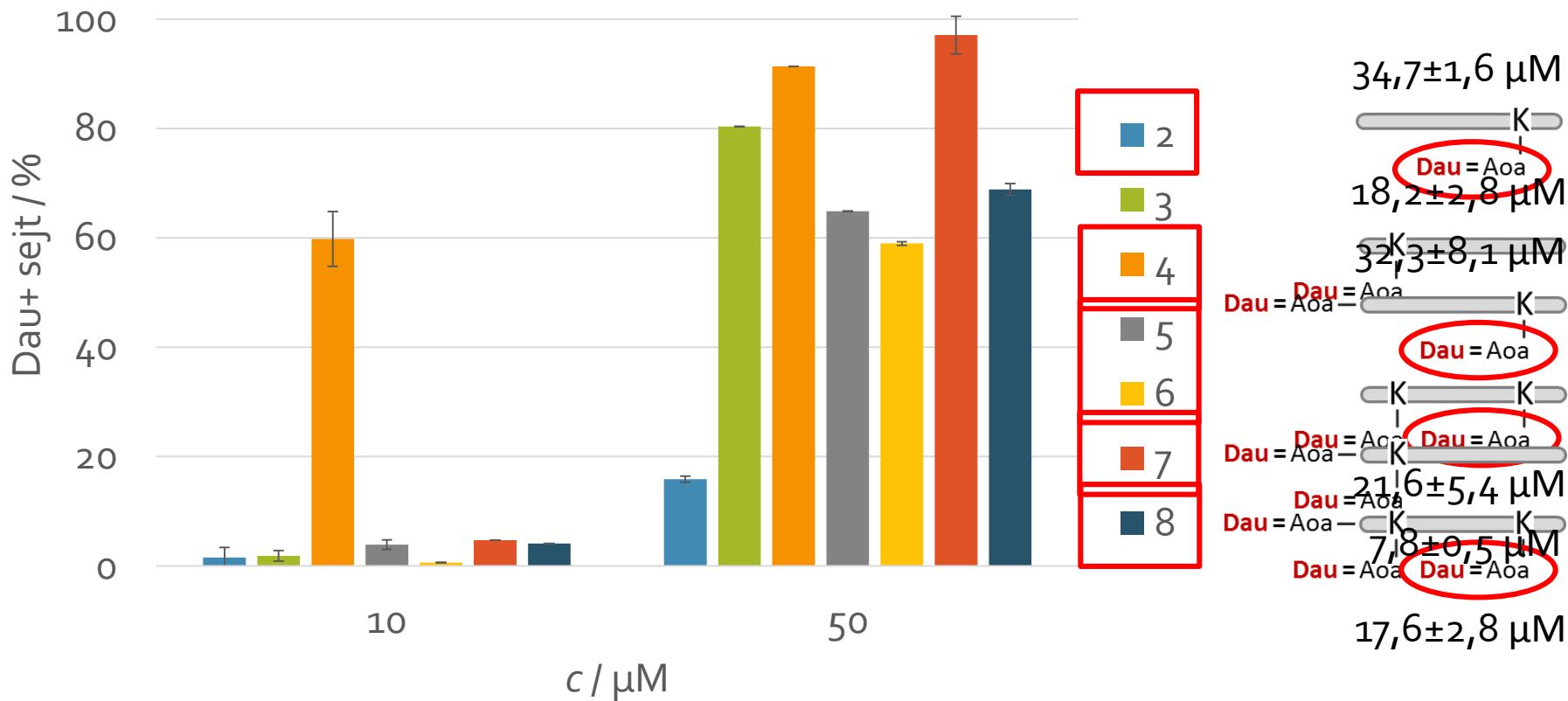
U87 humán glioblastoma sejt vonal

24 óra kezelés + 48 óra inkubáció

Kód	Szerkezet	IC <sub>50</sub> / $\mu$ M
1		> 50
2		34,7 $\pm$ 1,6
3		9,9 $\pm$ 5,1
4		18,2 $\pm$ 2,8
5		32,3 $\pm$ 8,1
6		21,6 $\pm$ 5,4
7		7,8 $\pm$ 0,5
8		17,6 $\pm$ 2,8

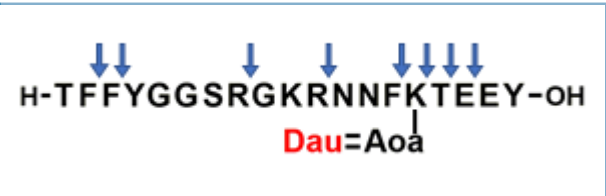


# In vitro sejtbejutás

U87 humán glioblastoma sejtvonala  
1 óra kezelés



# Degradáció vizsgálat

lizoszóma preparátum, 72 óra

Kód	Szerkezet	Legkisebb metabolit	
2	 <p>H-TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH Dau=Aoa</p>	H-Lys(Dau=Aoa)-OH	34,7±1,6 μM
3	 <p>Dau=Aoa-TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH</p>	Dau=Aoa-Thr-OH	9,9±5,1 μM
4	 <p>H-TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH Dau=Aoa</p>	H-Lys(Dau=Aoa)-OH	18,2±2,8 μM

# Új konjugátumok

Katepszin B labilis spacerek beépítése


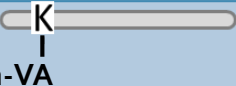
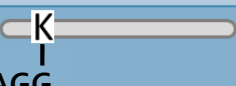
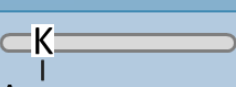
H-TFFYGGSRGKRN<sup>|</sup>NFKTEEY-OH  
**Dau**=Aoa-GFLG

H-TFFYGGSRGKRN<sup>|</sup>NFKTEEY-OH  
**Dau**=Aoa-VA

H-TFFYGGSRGKRN<sup>|</sup>NFKTEEY-OH  
**Dau**=Aoa-VAGG

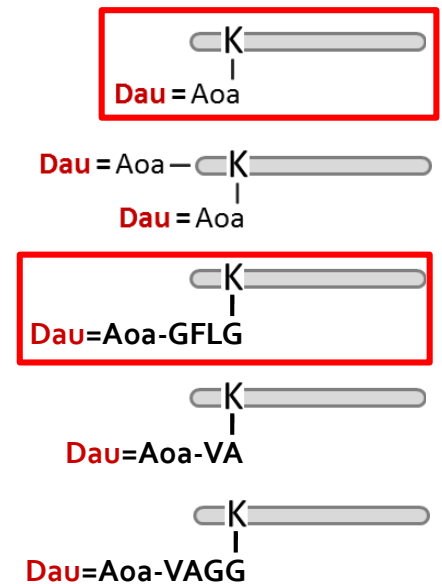
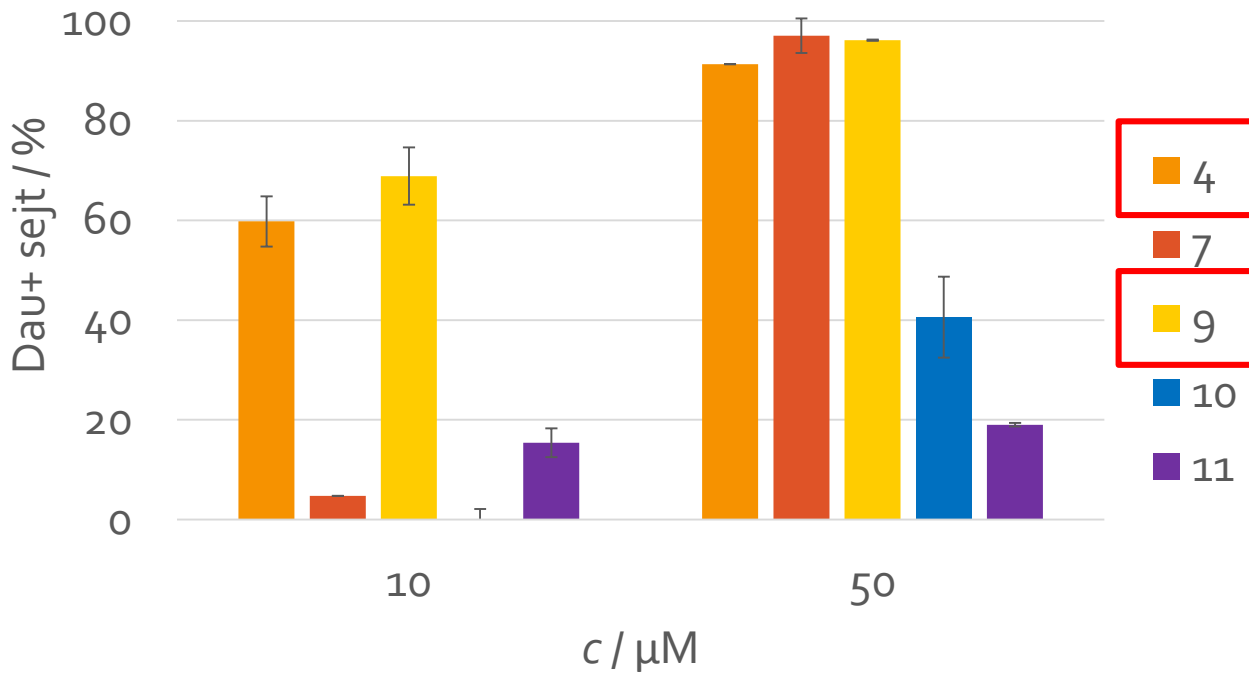
# *In vitro* citosztázis vizsgálat

U87 humán glioblastoma sejtvonál  
24 óra kezelés + 48 óra inkubáció

Kód	Szerkezet	IC <sub>50</sub> / $\mu$ M
9	 K   Aoa-GFLG	16,9 $\pm$ 5,6
10	 K   Aoa-VA	>50
11	 K   Aoa-VAGG	20,2 $\pm$ 3,0
4	 K   Aoa	18,2 $\pm$ 2,8

# In vitro sejtbejutás

U87 humán glioblastoma sejt vonal  
1 óra kezelés



oldhatóság?

# Összefoglalás, további tervek

konjugátumok komplex mechanizmus során fejtik ki a hatásukat  
hatás a hatóanyag(ok) pozíciójától függ

spacer hatása

vér-agy gáton való átjutás vizsgálata

a legeredményesebb konjugátumok *in vivo* tesztelése



# Köszönetnyilvánítás

Schlosser Gitta

Bősze Szilvia

NVKP\_16-1-2016-0036

VEKOP-2.3.3-15-2017-00020

**KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!**