

MEZŐ GÁBOR – ENYEDI KATA NÓRA

Egy anyag – két célpont

Lehetőségek a célzott daganatterápiában

A folyóirat két korábbi számában beszámoltunk már azokról a kutatásainkról, amelyek a daganatok célzott elpusztítására irányulnak. A módszer, amelyet célzott vagy irányított daganatterápiának neveznek, azon alapszik, hogy olyan anyagokkal támadják a ráksejteket, amelyek nagy szelektivitással ismerik fel e beteg sejteket. Ezzel az eljárással az egészséges szövetek megkímélhetők, csökkentve a terápia káros mellékhatásait és javítva a paciens életminőségét a kezelés alatt. A molekulárisan célzott daganatterápia számos ráktípus kezelését forradalmasította. Természetesen ahhoz, hogy ezt a terápiát hatékonyan lehessen alkalmazni, ismerni kell az adott daganaton azokat a molekulákat, amelyek támadhatók a rák elpusztításának reményében. Ezeket a molekulákat a daganat eltávolítása, vagy biopszia során végzett mintavétel után speciális vizsgálatokkal határozzák meg. Az egyik lehetséges kezelés ezen a területen, amikor a daganatsejtekre specifikus ellenanyagot juttatnak a szervezetbe, és ez a ráksejteken megjelenő antigénekhez kötődve aktiválja az immunrendszert a daganat elpusztítására. Ezt az eljárást egyre szélesebb körben alkalmazzák a klinikai onkológiában és része az úgynevezett személyre szabott terápiának.

A másik lehetőség az, hogy a rák ellen alkalmazott *gyógyszereket*, amelyek önmagukban nem szelektívek, és így a kemoterápiás alkalmazásuk során számos mellékhatást váltanak ki, *irányító molekulákhoz köpjük* a szelektivitás fokozása érdekében. Az irányító molekulák olyan vegyületek, amelyek a *daganatsejteken* nagy mennyiségben megjelenő *sejtfelszíni struktúrákhoz* (pl. receptorokhoz) *kötődnek*, majd az így kialakult komplexet a ráksejt bekebelezi. Mivel ezek a receptorok az egészséges szöveteken nem vagy csak lényegesen kisebb mennyiségben fordulnak elő, a rákellenes hatóanyagokat nagy szelektivitással lehet a daganatsejtekbe juttatni. Az így bejutott vegyületből a szabad hatóanyag vagy annak aktív származéka a lebontó enzimek hatására felszabadul, és így kifejtetik gátló hatásukat a daganat növekedésére. A terápiában ez a

módszer lényegesen olcsóbb lenne, mint az ellenanyagok alkalmazása. Az ebbe a csoportba sorolható vegyületek közül néhány már a klinikai kipróbálás fázisában van, és remélhetőleg hamarosan bővíthetik a klinikai onkológia eszköztárát. A téma jelentőségét mutatja, hogy számos kutatócsoport foglalkozik szerete a világon olyan kutatásokkal, amelyek során olyan gyógyszereket fejlesztenek ki az irányított daganatterápia céljából, amelyekben a rákellenes szereket irányító peptidekhez kapcsolják. Az MTA–ELTE Peptidkémiai Kutatócsoportban ilyen típusú gyógyszerjelöltek tervezésével, szintézisével és vizsgálatával foglalkozunk.

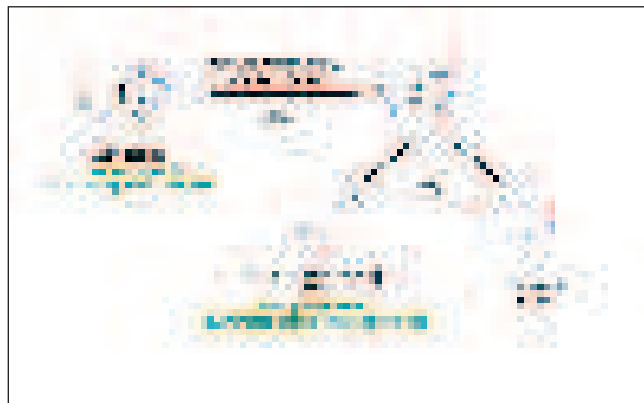
Ahogy azt a korábbi cikkünkben bemutattuk, a gyógyszer sejtfelszíni receptorokon keresztül történő célba juttatásának hatékonyságát korlátozhatja az, hogy a receptorok száma limitált. Ezért a vegyület koncentrációjának növelése nem feltétlenül vezet a hatékonyság növekedéséhez. Megoldást jelenthet azonban, ha egy irányító molekulához több hatóanyagot kapcsolunk. Ekkor viszont nagyon körültekintően kell eljárni a molekula tervezésénél, nehogy a több hatóanyag jelenléte gátolja az irányító molekula receptor-felismerését és ahhoz való kötődését. Ezért hatékonyabb megoldás lehet, ha a daganatellenes szereket különböző irányító molekulákhoz kapcsoljuk, amelyek eltérő receptorokat ismernek fel a ráksejteken. Az így előállított vegyületek kombinációban történő alkalmazásával – a kapcsolt hatóanyagoktól függően – a komponensek hatása összeadódhat (additív hatás) vagy még erősíthetik is egymás hatását (szinergista hatás) a daganat elpusztításában. Jelenleg ilyen kombinált kezeléseket próbálunk ki *in vitro* körülmények között annak érdekében, hogy megfelelő összetételű keverékeket tudjunk előállítani. A kombinált kezelés hatékonysága ellenére felmerül a költségfaktor, mivel ebben az esetben legalább két vegyület együttes alkalmazásáról van szó, ami a terápia költségeit jelentősen növelheti. Tehát az lenne az ideális, ha olyan vegyületet tudnánk alkalmazni, amellyel két különböző, a daganat növekedésében szerepet

játszó receptort tudnánk egyidejűleg támadni. Mivel a peptidek nagyon szelektívek, erre viszonylag kevés esély van a peptid alapú hatóanyag-célbajuttatás során. Azonban a természet a kezünkbe adott egy lehetőséget, amely meghatározott aszparagin-glicin-arginin (NGR: Asn-Gly-Arg) tripeptid-szekvenciát tartalmazó peptidekhez köthető. Ennek a lehetőségnek a bemutatását tűztük ki célként írásunkban.

A figyelem akkor fordult e peptidek felé, amikor olyan vegyületeket kerestek, amelyek egy másik tripeptid-szekvenciához (RGD: Arg-Gly-Asp) hasonlóan jól kötődnek olyan receptorokhoz (ún. integrin-receptorokhoz), amelyeknek nagy szerepük van a ráksejtek letapadásában, mozgékonyágában és így az áttétek kialakulásában. Ezek a receptorok nagy mennyiségben jelennek meg az újonnan képződő ereken is, amelyek a daganat vérellátásához szükségesek (tumor vaszkularizáció). Ezzel szemben, a már kialakult ereken a receptorok száma elenyésző. Ezért ezek a receptorok jó támadási pontok lehetnek a célzott daganatterápiában. Megállapították azt is, hogy az integrin-receptorhoz jól kötődő peptidek között nagy számban fordulnak elő az Asn-Gly-Arg tripeptid-szekvenciát tartalmazók. Kísérletekkel ki is választottak ilyen peptideket, melyek jó irányító molekuláknak bizonyultak. Azonban kötődésgátlási vizsgálatokban hamar kiderült, hogy ezek a peptidek nem az integrin-receptorokat ismerik fel, hanem egy másik receptorhoz (CD13) kapcsolódnak nagy affinitással. Annak a kérdésnek a megválaszolása sem váratott sokáig, hogy akkor mégis miért találták azt, hogy ezek a peptidek hatékonyan kötődnek az integrin-receptorokhoz. Az ok a tripeptid-szekvencia szerkezetében keresendő.

Azt már korábban is tudták, hogy az aszparagin- és glicin- (Asn-Gly) egységet tartalmazó peptidek nagyon könnyen átalakulnak. Ennek oka az, hogy a glicin aminosavnak nincs oldallánca, így a térgátlás nem akadályozza meg az aszparagin oldallancának kapcsolódását a glicin N-atomjára ammónia kilépése mellett (**1. ábra**). A kialakult gyűrűs szer-

kezet (szukcinimid gyűrű) nem túl stabil, és víz hatására kétféleképpen bomlik fel. A két termék egy aszparaginsavat és glicint (Asp-Gly) tartalmazó egy-



1. ábra. Szukcinimid gyűrűzárás/felnyílás

ség, illetve egy *izo*-aszparaginsav-glicin dipeptid egységet tartalmazó származék lesz. Ez utóbbi azt jelenti, hogy a glicin nem az aszparaginsav α -karboxilcsoportjához, hanem az oldalláncában lévő karboxilcsoportjához kapcsolódik. A két termék kb. 30:70 arányban keletkezik (1. ábra).

Ennek a nem enzim által katalizált átalakulásnak a következtében, a nagyobb mennyiségben keletkező izoaszpartil-származék (*izo*DGR) az, ami nagy hatékonysággal képes kötődni az integrin-receptorokhoz. Ugyanakkor a másik termék (DGR peptid) nem ismeri fel ezeket a receptorokat.

Vizsgálták azokat a körülményeket, amelyek befolyásolhatják ezt az átalakulást, amit tömegspektrometria segítségével könnyen lehet detektálni az aszparaginsav és az aszparagin közötti 1 egység molekulatömeg különbség alapján. Az oldat pH-jának és sókoncentrációjának, valamint hőmérsékletének emelése elősegíti az átalakulást. Természetesen ez jelentősen függ az aszparagin-glicin szekvenciareészletnek a peptidben elfoglalt környezetétől és tér szerkezetétől. Egy rendezett szerkezetben lényegesen lassabb, mint egy rendezetlen konformációban. A peptid ciklizálása csökkentheti az átalakulás sebességét az egyenes láncú (lineáris) analóghoz képest.

Néhány kutatócsoport már kifejlesztett és alkalmazott olyan vegyületeket, ahol ezt a tripeptid-szekvenciát tartalmazó peptidet mint irányító molekulát alkalmazták rákellenes szer célzott daganatsejtbe juttatásra. Az esetek többségében azonban nem vizsgálták az irányító molekulaként szolgáló peptid stabilitását. Zou és munkatársai 2012-ben vetették fel először azt az elméletet,

hogy megfelelően megválasztott Asn-Gly-Arg-szekvenciát tartalmazó peptid alkalmazásával kettős aktivitású gyógyszerek állíthatók elő (2. ábra). Így mind a CD13, mind az integrin-receptorok támadhatók egy vegyület alkalmazásával. Ennek a koncepciónak mentén kezdtük el kísérleteinket ezen a területen.

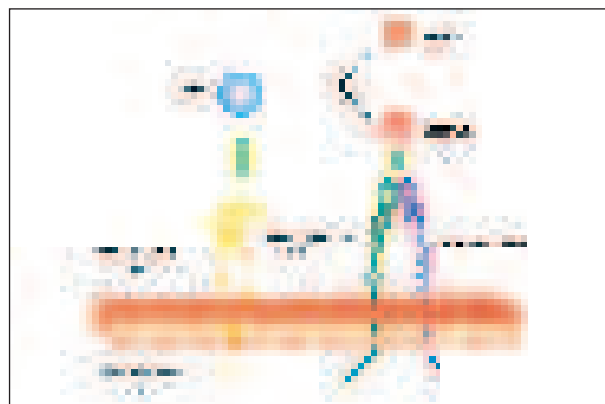
Az irodalomban két olyan ciklusos peptidet alkalmaztak irányító molekulaként jó eredménnyel, amelyek ezt az Asn-Gly-Arg tripeptid-szekvenciát tartalmazták (3a. ábra).

Az egyik egy diszulfidhidat tartalmazó variáns, ahol az N- és C-terminálisra beépített ciszteinek tiolsocsoportjait kapcsolták össze diszulfiddá ($-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$) (ciklo[Cys-Asn-Gly-Arg-Cys]), míg a másik variánsban a peptid N-terminálisra beépített lizin (Lys) α -aminocsoportja és a C-terminálisra beépített glutaminsav (Glu) oldalláncának karboxilcsoportja között alakítottak ki amidkötést ($-\text{NH}-\text{CO}-$) (ciklo[Lys-Asn-Gly-Arg-Glu]-NH₂). Mindkét variáns 17 atomot tartalmazott a ciklusban. Korábbi kísérleteink azt mutatták, hogy ha a ciklust tioéterkötéssel ($-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$) alakítjuk ki, akkor a ciklopeptid sokkal stabilabbak a kémiai és biológiai lebontásokkal szemben. Ráadásul a tioéterkötés kialakítása kemoszelektív eljárás, ami könnyen, jó kitermeléssel megvalósítható például egy aminocsoporthoz kapcsolt klóracetilcsoport és egy cisztein tiolsocsoportja között. Munkánk során öt új tioéterkötést tartalmazó ciklusos peptidet készítettünk el, amelyek felépítése a 3b. ábrán láthatók. Kémiai okok miatt, az irodalmi variánsoknak megfelelő, a ciklusban 17 atomot tartalmazó ciklopeptidet még nem sikerült előállítani.

Vizsgáltuk az előállított új vegyületek aszparaginil-glicin (Asn-Gly) részletének átalakulását aszpartil-glicin-

(Asp-Gly-), illetve izoaszpartil-glicin (*izo*Asp-Gly-) egységet tartalmazó származékokká különböző kémiai reakciókhoz használt pufferoldatokban és a sejtes vizsgálatokhoz használt körülmények között. A kapott eredményeket összehasonlítottuk a vizsgálatokba bevont két irodalmi analóggal is. A stabilitási vizsgálatokat fordított fázisú, nagyhatékonyságú folyadék-kromatográfia (RP-HPLC) segítségével végeztük. A ciklopeptid stabilitása jelentősen eltért egymástól. Általánosan megállapítható volt, hogy az irodalmi adatoknak megfelelően pufferoldatban a vegyületek könnyebben átalakultak, mint tiszta vizes oldatban és a pH emelése (az oldat lúgosítása) szintén fokozta a bomlást. A leggyorsabb átalakulást a biológiai vizsgálatok körülményei között tapasztaltuk, feltehetőleg elsősorban a magasabb hőmérsékletnek (37 °C) köszönhetően. Ami viszont elsőre meglepőnek tűnt az, hogy ciklopeptid szerkezete jelentősen befolyásolta az átalakulás sebességét.

A két irodalmi vegyület a legtöbb vizsgálati körülmény között jelentős stabilitást mutatott. A 2-es számú vegyület



2. ábra. Az Asn-Gly-Arg- (NGR) szekvenciát tartalmazó peptid kettős receptor-felismerése

(ciklo[Lys-Asn-Gly-Arg-Glu]-NH₂) kiugróan nagy stabilitással rendelkezett, és még a biológiai vizsgálatok körülményei között is csak 24 óra elteltével volt jelentősebb bomlás megfigyelhető. Az általunk előállított tioéterkötést tartalmazó analógok többsége lényegesen nagyobb százalékban alakult át aszpartil- és izoaszpartil-származékká. Különösen labilisnak mutatkozott a 3-as vegyület (ciklo[CH₂-CO-Asn-Gly-Arg-Cys]-NH₂), amely már savas pH-n is bomlott, és a 7-es vegyület (ciklo[CH₂-CO-Lys-Asn-Gly-Arg-Cys]-NH₂), amely semleges és lúgos pH-n mutatott szignifikáns átalakulást. Mivel a két ciklopeptid közül az egyik 15, míg a másik 18 atomot

tartalmazott a gyűrűben, ez jelezte, hogy nem magának a ciklus méretének, feszültségének van szerepe az átalakulás sebességében. Különösen érdekes volt az a megfigyelés, hogy a két, a gyűrűben 16 atomot tartalmazó vegyület stabilitásában jelentős a különbség. Pedig csak a kénatom helyzete változott meg a gyűrűben (3b. ábra). A 4-es vegyület sokkal stabilabbnak bizonyult, mint a homociszteint tartalmazó analóg (5-ös vegyület).

Feltételeztük, hogy az észlelt stabilitásbeli különbségek mögött térszerkezeti hatások lehetnek. Ezért először elektronikus cirkuláris dikroizmus (ECD) spektroszkópiával vizsgáltuk az NGR ciklopeptidok szerkezetét. (A méréseket az ELTE Kiroptikai Szerkezetvizsgáló Laboratóriumában *Majer Zsuzsa* és *Knapp Krisztina* végezte Jasco J-810 spektropolariméteren). Bár ezek a vizsgálatok nem adtak egyértelmű képet a vegyületek konformációjáról, azt már ezekből a vizsgálatokból is megállapíthattuk, hogy a ciklopeptidok térszerkezete jelentősen eltér egymástól. A 2-es számú vegyület (*ciklo*[Lys-Asn-Gly-Arg-Glu]-NH₂) spektruma különösen eltért a többi vegyület spektrumától. Továbbá megállapítható volt, hogy az átalakulásra kevésbé hajlamos ciklopeptidok szerkezete merev, míg a könnyen bomló származékok flexibilis szerkezettel rendelkeznek.

A pontosabb térszerkezet felderítése érdekében mágneses magrezonancia (NMR) spektroszkópiai vizsgálatokat is végeztünk. (A méréseket *Perczel András* professzor irányításával az MTA-ELTE Fehérjemodellező Kutatócsoportban *Láng András* és *Czajlik András* végezte Bruker Avance III 700 MHz-es spektrométeren). A ciklopeptidok pontos konformációjának meghatározása két kulcsfontosságú megállapításra vezetett a vegyületek stabilitása és szerkezete közötti összefüggésben. Az első az volt, hogy az aszparagin oldalláncának karbonil (CO) szénatomjának és a glicin nitrogénjének távolsága döntően befolyásolja a szukcinimid-gyűrű kialakulásának sebességét, ezáltal az átalakulási folyamatot.

Ennek megfelelően az ciklopeptidok átalakulása aszpartil és izoaszpartil származékokká azokban a vegyületekben a legszámottevőbb, ahol ez a távolság kicsi, míg a távolság növekedése a stabilitást fokozza

jai között. Ahogy az említett két atom távolsága nő a ciklopeptidekben, úgy nő a vegyületek stabilitása is (4. ábra), amelyet tovább fokozhat a molekulán belül kialakuló hidrogénkötés is. A sorból itt is kilóg a 2-es vegyület, amelyben a két adott atom távolsága csak 3,79 Å. A korábbi megállapításaink alapján azt lehetett volna várnival, hogy ennek vegyületnek közepes lesz a stabilitása, hasonlóan a homociszteint tartalmazó tioéteres variánshoz (5-ös vegyület). Azonban a vizsgálatok a vegyület extrém stabilitását mutatták. A magyarázat erre, hogy mind az aszparagin oldalláncának karbonilcsoportja, mind a glicin NH-csoportja erős hidrogénhididas szerkezetben stabilizálódik, így igen csekély az esély arra, hogy – a köztük lévő nem jelentős távolság ellenére – ezek a csoportok tovább közelítsenek egymáshoz. Mindezek alapján azt mondhatjuk, ez a ciklopeptid a legalkalmasabb arra, hogy szelektíven csak a CD13-receptoron keresztül juttassunk hatóanyagot a tumorsejtekbe vagy tumordiagnosztikában (PET: pozitron emissziós tomográfia) alkalmazzuk. Ugyanakkor a kevésbé stabil vegyületek alkalmasak lehetnek az általunk célként kitűzött „egy anyag két célpont” alapú irányított daganatterápiára. Ezért előkísérleteinkben a két legbomlékonyabb, tioéterkötést tartalmazó 3-as és 7-es vegyületet (*ciklo*[CH₂-CO-Asn-Gly-Arg-Cys]-NH₂ és *ciklo*[CH₂-CO-Lys-Asn-Gly-Arg-Cys]-NH₂), valamint a diszulfidhidat tartalmazó stabilabb ciklopeptidet (Ac-*ciklo*[Cys-Asn-Gly-Arg-Cys]-NH₂) választottuk a hatóanyagot tartalmazó konjugátumok előállítására.

A konjugátumokat (a daganatellenes szer irányító peptidhez kapcsolt formája) úgy alakítottuk ki, hogy a ciklopeptidet két glicin aminosavon, mint távolságtartón keresztül egy lizin ε-aminocsoportjához kapcsoltuk. A lizin α-aminocsoportjához pedig egy enzimlabilis tetrapeptid spaceren keresztül (Gly-Phe-Leu-Gly) aminooxicetsavat (Aoa) kötöttünk, amelyhez oxim ligációval kapcsoltuk a daunomicint, ami egy gyakran alkalmazott kemoterápiás szer (5. ábra).

Az enzimlabilis távtartó (spacer) egy a tumorsejtekben túltermelődő enzim (Katepszin B) hatására hasad és egy aktív metabolit keletkezik, ami vizs-



3. ábra. Az Asn-Gly-Arg tripeptid-szekvenciát tartalmazó ciklopeptidok sematikus szerkezete és az alkalmazott jelölések

(4. ábra). Az említett két atom távolsága nem függ a ciklust alkotó atomok számától. A két ciklopeptid, amelyekben a legközelebb helyezkedik el ez a két atom, a gyűrűben 15 atomot tartalmazó *ciklo*[CH₂-CO-Asn-Gly-Arg-Cys]-NH₂ és a 18 atomot tartalmazó *ciklo*[CH₂-CO-Lys-Asn-Gly-Arg-Cys]-NH₂ (2,84 Å, illetve 2,87 Å). Ráadásul pont ez a két vegyület mutatkozott az ECD vizsgálatokban is a legmozgékonyabbnak, így a szukcinimid-gyűrű kialakulásának nincs szerkezeti gátja. Ezt támasztotta alá az is, hogy ezen vegyületek esetében az NMR-szerkezetek nem mutattak a konformáció stabilizálását biztosító hidrogénkötést a peptidgerinc atom-

gálataink szerint kötődik a DNS-hez, ezáltal gátolja a tumornövekedést. A konjugátumok hatékonyságát két ráksejten vizsgáltuk *Szakács Gergely* és

receptoron történő hatását, amely a molekula időben történő átalakulásának következménye. Amennyiben az *in vitro* vizsgálatok sikerrel zárulnak, a vegyü-

letek hatékonyságát tumoros állatmodelleken is igazolni kívánjuk.

Az OTKA (K 104045) pályázat keretében végzett munkánk és elért eredményeink alapján meghívást kaptunk egy konzorciális Horizon 2020 EU-s pályázatba is (MARIE SKŁODOWSKA-CURIE ACTIONS Innovative Training Networks), amelynek fantáziánéve MAGICBULLET (mágikus golyó). A 2015 januárjában indult és 4 év időtartamú pályázatban az Eötvös

Lóránd Tudományegyetem mellett német (Bielefeld, Köln), olasz (Milánó, Como) és finn (Helsinki) egyetemek és intézetek (Országos Onkológiai Intézet és a Kineto Lab Magyarországról, a Hei-

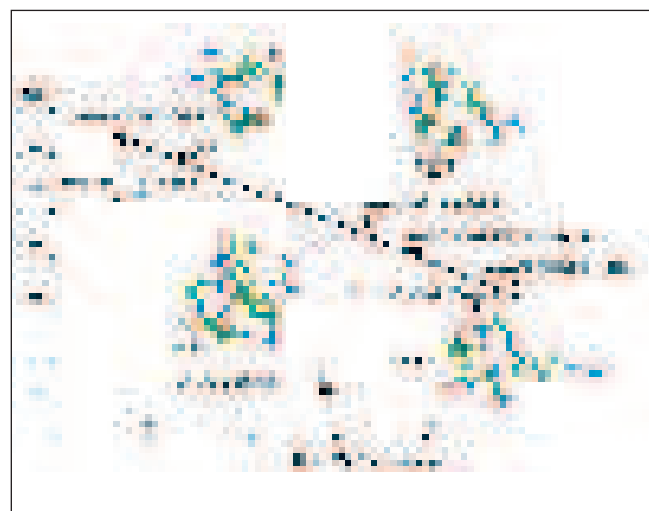
ket eredményezve. A konzorcium magyar tagjainak munkáját Mező Gábor (MTA-ELTE) és Tóvári József (OOI) fogja irányítani.

A cikkben használt egy- és hárombetűs aminosavkódok és további rövidítések jelentése:

Aszparagin: N (Asn); aszparaginsav: D (Asp); arginin: R (Arg); cisztein: C (Cys); glicin: G (Gly); leucin: L (Leu); lizin: K (Lys); fenilalanin: F (Phe); aminosav-ecetsav (Aoa); prolin: P (Pro), *homocisztein*, *hC*(homoCys); daunomicin (Dau). §

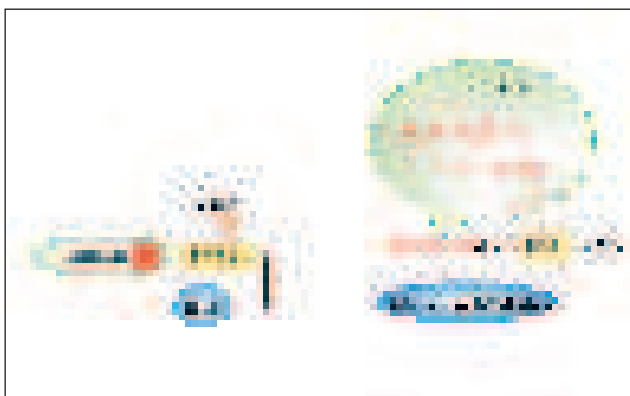
Irodalom

1. Mező, G. (2011) Célzott tumorterápia peptidekkel. *Természet Világa* 142, 555-558.
2. Mező, G., Hegedüs, R. Szabó, I. (2012) Célzott tumorterápia. *Természet Világa* 142, 448-451.
3. Healy, J. M. és mtsai. (1995) Peptide ligands for integrin alpha v beta 3 selected from random phage display libraries. *Biochemistry* 34, 3948-3955.
4. Curnis, F. és mtsai. (2002) Differential binding of drugs containing the NGR motif to CD13 isoforms in tumor vessels, epithelia and myeloid cells. *Cancer Res.* 62, 867-874.
5. Corti, A.; Curnis, F. (2011) Tumor vasculature targeting through NGR-peptide-based drug delivery systems. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 12, 1128-1134.
6. Geiger, T., Clarke, S. (1987) Deamidation, isomerisation, and racemisation at asparaginyl and aspartyl residues in peptides. *J. Biol. Chem.* 262, 785-794.
7. Colombo, G. és mtsai. (2002) Structure-activity relationship of linear and cyclic peptides containing NGR tumor-homing motif. *J. Biol. Chem.* 277, 47891-47897.
8. Negussie, A. H. és mtsai. (2010) Synthesis and *in vitro* evaluation of cyclic NGR-peptide targeted thermally sensitive liposome. *J. Control. Release* 143, 265-273.
9. Enyedi, K. N. és mtsai. (2015) Development of cyclic NGR peptides with thioether linkage: structure and dynamics determining deamidation and bioactivity. *J. Med. Chem.* 58, 1086-1817.
10. Orbán, E. és mtsai. (2011) *In vitro* degradation and antitumor activity of oxime bond-linked daunorubicin-GnRH-III bioconjugates and DNA-binding properties of daunorubicin-amino acid metabolites. *Amino Acids* 41, 469-483.
11. Máté, G. és mtsai (2015) *In vivo* imaging of Aminopeptidase N (CD13) receptors in experimental renal tumors using the novel radiotracer ⁶⁸Ga-NOTA-c(NGR). *Eur. J. Pharm. Sci.* 69, 61-71.



4. ábra. Az Asn-Gly-Arg tripeptid-szekvenciát tartalmazó ciklopeptidek bomlékonysága és térszerkezete közötti összefüggés

Tóth Szilárd (MTA-TTK) segítségével. Az egyik tartalmazott CD13-receptorot (HT-1080 fibroszarkóma), a másik nem, de integrin-receptorokat igen (HT-29 vastagbél adenokarcinóma). Az előzetes kísérletek azt mutatják, hogy a legjobb hatást az a konjugátum mutatta, amelyben a daunomicint a ciklo[CH₂-CO-Lys-Asn-Gly-Arg-Cys]-NH₂ irányító peptidhez kapcsoltuk. A daganatsejtek szaporodásának gátlása némileg nagyobb volt a fibroszarkóma sejteken (CD13 pozitív sejtek), mint a vastagbél tumorsejteken (CD13 negatív, integrin receptor pozitív), de nincs jelentős



5. ábra. A daunomicint és irányító peptidet tartalmazó konjugátum sematikus szerkezete

különbség a mutatott hatásban. Ez arra utal, hogy a konjugátum mindkét receptoron kifejtheti hatását. Annak érdekében, hogy a konjugátumnak az adott receptorokhoz való kötődését és ezeken keresztül történő sejtbe jutását igazoljuk, a továbbiakban a receptorok blokkolására alkalmas ciklopeptideket fogunk alkalmazni gátlási kísérletekben. Reményeink szerint ezzel igazolni tudjuk a kiválasztott konjugátum(ok) két

delberg Pharma GmbH, a Bayer Pharma AG és Optical Imaging Centre Erlangen Németországból, valamint az Exiris és a Nerviano Medical Science Olaszországból) vesznek részt. A konzorcium tagjai a tématerület jelentős művelői és reményeink szerint a kutatócsoportoknak ez a nemzetközi együttműködése nemcsak a tudás, hanem az előállított vegyületek szinergiáját is magával hozza, magas szintű tudományos közleménye-