

## Tanulmány

# FŐBB TRENDK A SZINTETIKUS PEPTIDEKKEL FOLYTATOTT KUTATÁSI TÉMÁKBAN

## MAIN TRENDS IN RESEARCH TOPICS WITH SYNTHETIC PEPTIDES

Mező Gábor<sup>1</sup>, Bősze Szilvia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>az MTA doktora, tudományos tanácsadó

ELKH–ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport, Budapest, Eötvös Loránd Tudományegyetem Kémiai Intézet, Budapest  
gabor.mezo@ttk.elte.hu

<sup>2</sup>tudományos főmunkatárs

ELKH–ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport, Budapest, Nemzeti Népegészségügyi Központ, Budapest  
szilvia.bosze@ttk.elte.hu

### ÖSSZEFOGLALÁS

A peptidalapú terápiás szerek fejlesztése aktív kutatási terület, új technológiákat és folyamatosan fejlődő kísérleti módszereket alkalmazva. A peptidkémia nemzetközileg jegyzett tudományterületként egy évszázados múltra tekint vissza, a magyar műhelyek a kezdetektől az európai peptidkutatás élvonalába tartoztak. A peptidek szintézisének célja kezdetben – fehérjék modellezésén keresztül – a biokémiai folyamatok megértése volt. Medzihradszky Kálmán, Kisfaludy Lajos és Bajusz Sándor 1967-ben totálszintézissel előállították – a gyógyászati szempontból jelentős – humán ACTH-peptidet. Napjainkban egyre nő az engedélyezett peptid gyógyszerek, diagnosztikai reagensek száma. A peptidek hátránya – többek között – az alacsony mértékű biohasznosulás és in vivo instabilitás, ezért a kutatások a hátrányok kiküszöbölésére fokozottan fókuszálnak. A történet a hormonokkal kezdődött, a kutatások ma – a természetes eredetű peptidek mellett – az optimalizált sajátosságú peptidek racionális tervezésével folytatódtak. Az *in silico* módszerek, a molekuláris biológia, a peptidkémia, az in vitro és in vivo modellrendszerek terén elért áttörések jelentős előrelépést tettek lehetővé a klinikumban alkalmazandó peptidek sajátosságainak optimalizálása területén. Eddig több mint 80 terápiás peptid került klinikai alkalmazásra, több száz van preklinikai vizsgálatokon, klinikai fejlesztésen. A forgalomba került peptidalapú szereket cukorbetegség, szív- és érrendszeri betegségek, gyomor-bélrendszeri betegségek, egyes daganattípusok, fertőző betegségek kezelésére alkalmazzák, de szerephez jutnak diagnosztikumként is. Figyelembe véve hatalmas terápiás potenciáljukat, piaci kilátásaikat, a peptidek továbbra is vonzzák a kutatási erőfeszítéseket és az ipari partnereket. Összefoglalónkban rövid áttekintést nyújtunk fontos kutatási trendekről, a peptidek alkalmazhatóságáról gyógyszerhordozóként és mesterséges antigénként a diagnosztikai, valamint vakcinafejlesztő kutatásokban.

## ABSTRACT

The development of peptide-based therapeutic agents has never been as active as it is today, using new technologies and methods. Peptide chemistry as an independent research field has a history of almost a century. The Hungarian laboratories were at the forefront of European peptide research from the beginning. The goal of peptide synthesis was initially to understand certain biochemical processes. To understand the biological activity of peptide hormones, Kálmán Medzihradzky, Lajos Kisfaludy, and Sándor Bajusz performed the first chemical synthesis of human corticotropin (ACTH). Peptide-based compounds have become a unique group of potential therapeutic agents, the measure of successful research is the increasing number of approved peptide drugs and diagnostic reagents. Peptide therapeutics have disadvantages, such as low bioavailability, and *in vivo* instability. Research is highly active to optimize peptide therapeutics to eliminate these drawbacks and the trends broadened and shifted from natural peptides towards the rational design of peptides with optimized structure and activity. The development of *in silico* methods, molecular biology, peptide chemistry, and peptide delivery technologies have enabled significant progress. To date, more than 80 therapeutic peptides have been introduced for clinical application, and there are hundreds of peptides in preclinical studies and clinical development. Marketed peptide-based therapeutics are used for the treatment of diseases (e.g. diabetes, cardiovascular diseases, gastrointestinal diseases, cancer, infectious diseases) and as diagnostics. Considering their enormous therapeutic potential, market prospects, we expect peptides to continue to attract research efforts and industry partners. In this summary, we provide a brief overview of important peptide research trends that demonstrate the potential of peptides as drug carriers or as artificial antigens in diagnostic and vaccine development research.

**Kulcsszavak:** célzott tumorterápia, irányító peptidok, peptidhatóanyag konjugátumok, antimikrobiális peptidok, szerkezetoptimalás, szintetikus antigén

**Keywords:** targeted tumor therapy, homing peptides, peptide-drug conjugates, antimicrobial peptides, structure optimization, synthetic antigen

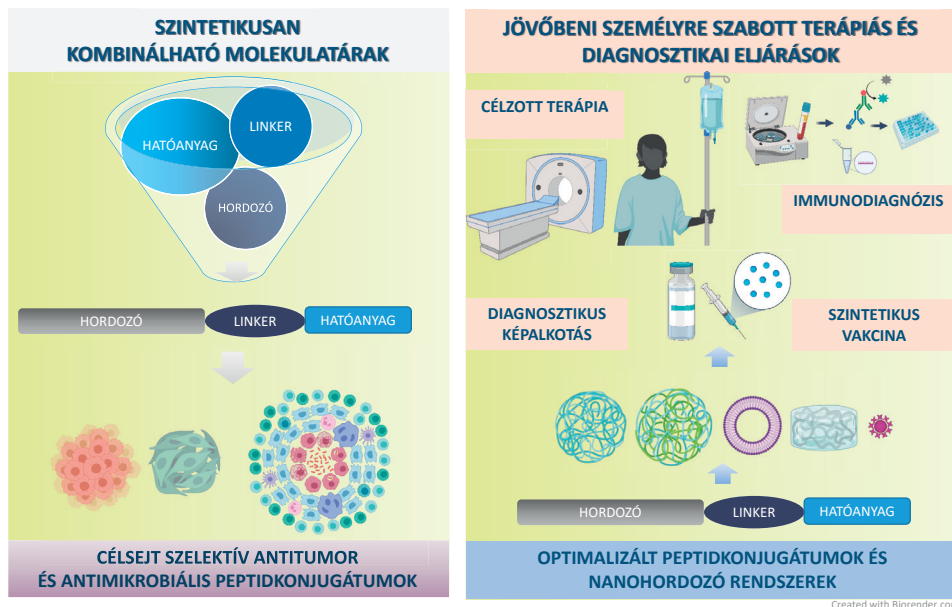
## BEVEZETÉS

Száz évvel azután, hogy az első izolált peptidet – az inzulint – gyógyításra alkalmazták, elmondhatjuk, hogy a peptidalapú terápiás szerek (gyógyszerek, vakcinák, diagnosztikumok) fejlesztése virágkorát éli napjainkban is. A 20. század második felében egymás után izolálták a hormon peptidokat, meghatározták szerkezetüket és biológiai funkciójukat. A peptidoknak mint biológiai kulcsmediátoroknak sokféle élettani hatásuk van, így az élő szervezet fontos vegyületei. Előnyös sajátágaikkal mellett – a hatékonyság, a szelektivitás és az alacsony toxicitás – fényt derült hátrányos tulajdonságaikra is. Terápiás alkalmazásukat limi-

táló tényezők, például az alacsony mértékű biohasznosulás és plazmastabilitás, valamint a gyors kiürülés a véráramból (Muttenthaler et al., 2021). A peptidalapú terápiás szerek fejlesztése számos kísérleti módszer fejlődését is magával hozta. Robert Bruce Merrifield 1963-ban publikált és 1984-ben Nobel-díjjal elismert, szilárdfázisú szintézis módszere forradalmasította a peptidszintézist, hiszen az eljárás nagyságrendekkel hatékonyabbnak bizonyult az oldatfázisú módszerekénél. A módszer elterjedése óta eltelt hat évtizedben a bioaktív peptidek kombinatorikus szintézisének technikáit is kidolgozták. A peptidek szintézisére alkalmas áramlásos rendszerű szintézistechnikák mellett, a termékek hatékony tisztítására alkalmas nagynyomású folyadékkromatográfia és a peptidek analitikai jellemzéséhez elengedhetetlen tömegspektrometria fejlődése is folyamatosan zajlik.

Ma már több mint nyolcvan peptidalapú gyógyszer vagy diagnosztikum van forgalomban, további több mint 150 klinikai fázisban és 400–600 vegyület pedig preklinikai vizsgálatokban. A tendencia azt mutatja, hogy a következő években piacra kerülő peptidalapú gyógyszerek száma jelentősen emelkedni fog. A fejlődés új kihívásokkal állította szembe a kutatókat a szintézismódszerek esetében is. A jelenleg használt oldószerek és reagensek nem környezetkímélők, és sokszor veszélyesek (Isidro-Llobet et al., 2019). Az *N,N*-dimetilformamid (DMF) használatát az EU – az előzetes tervek szerint – 2023 végén betiltja. A kutatások kiemelt területe, hogy milyen „zöld” oldószerekkel, vegyületekkel lehet pótolni a nem környezetkímélő vegyszereket. Az eddigi eredmények (például a DMF helyettesítése  $\gamma$ -valerolaktonnal vagy egyéb hasonló oldószerekkel) nem túl biztatóak, további erőfeszítések szükségesek. Az áramlásos technikák alkalmazása szintén fontos új terület, ahol a szintézisidő rövidítése mellett a reagensfelesleg csökkentése a cél. Jelentős az előrelépés a szerves vegyszereket nagyrészt kiküszöbölő rekombináns technikák alkalmazása területén is. Ez az eljárás a hosszabb, lineáris és természetes aminosavakat tartalmazó peptidek előállítására alkalmazható. Ezen módszerrel a peptidek stabilitásának és biohasznosulásának növelésére alkalmazott módosítások lehetősége (például ciklizálás, D- vagy egyéb nem természetes aminosavak beépítése) limitált. A rekombináns technikákkal legtöbb esetben nem kapcsolható szelektíven a peptidekhez hatóanyag, izotóp jelzésre alkalmas kelátor. Fontos előttünk álló feladat a peptidkémiaiában, hogy megtaláljuk azokat az eljárásokat, amelyekkel hatékonyan, gyorsan, gazdaságosan tudjuk előállítani a gyógyszerfejlesztésre és klinikai alkalmazásra alkalmas, optimalizált peptideket és peptidszármazékokat.

A jelen cikk terjedelme nem teszi lehetővé, hogy minden vonatkozásban kimerítő és részletes áttekintést nyújtsunk a legfontosabb peptidkémiai kutatásokról. Ezen összefoglalóban olyan fontosabb kutatási területeket mutatunk be, amelyekben széles körű hazai és nemzetközi együttműködés keretében (EFOP-, Kiválósági, OTKA- és HORIZON2020-pályázatok) a mi kutatócsoportunk jelentős munkát végez (1. ábra).



**1. ábra.** Az ELKH–ELTE Peptidkémiai Kutatócsoportban peptidalapú vegyületekkel és azok biokonjugátumaival zajló kutatómunka összefoglalása (URL1)  
(A szerzők saját szerkesztése, az ábra részben a Biorender.com alkalmazással készült.)

A peptidkémiai kutatásokhoz az ELKH–ELTE (korábban MTA–ELTE; URL1) Peptidkémiai Kutatócsoport első magyarországi műhelyként 1961-ben csatlakozott, és ma is nemzetközileg elismert peptidkémiai központ hazánkban, mind a mindenkori csoporttagok (tudás, gyakorlati ismeretek, személyi és intézményi kapcsolati háló), mind az iskolateremtő tudástranszfer és az egyedi műszerezettség tekintetében. A csoport kutatási témái – összhangban a peptidkémia rohamos fejlődésével – az aktuális kutatási trendekkel párhuzamosan alakulva fejlődtek. A kutatócsoport tumorok és mikrobiális fertőzések ellen hatékony, valamint ki-mutatásukra alkalmas biológiailag aktív peptidekkel és konjugátumaikkal foglalkozik. A tervezést, szintézist és kémiai jellemzést követően a peptidek és a biokonjugátumok szerkezet-hatás összefüggéseit tárjuk fel, elsősorban hatóanyagok célzott sejtbjuttatása és szelektív diagnosztikai eljárások kidolgozása területén.

### PEPTIDALAPÚ CÉLZOTT TUMORTERÁPIA

A rákos megbetegedések okozzák a második legtöbb halálozást a szív- és érrendszeri megbetegedések után. A WHO (*Egészségügyi Világszervezet*) adatai alapján 2020-ban tízmillióra emelkedett a rákban elhunytak száma, és 19,3 millió

új esetet diagnosztizáltak. Ijesztő adat, hogy 2040-re már 28,4 millió új esetet prognosztizálnak. A terápiák valamennyi területe fejlődik, és sok ráktípus esetén jelentősen növekedett a túlélés esélye. Sokak véleménye szerint a 21. század egyik jelentős áttörése a gyógyításban a személyre szabott célzott tumorterápia lehet.

A célzott tumorterápia elve, hogy a hatékony, de nem szelektív, súlyos mellékhatásokat okozó kemoterápiás szereket olyan irányító molekulákhoz kapcsolják, amelyek növelik a hatóanyag tumorspecifitását. Irányító molekulákként olyan vegyületeket kell definiálnunk, amelyek szelektíven és hatékonyan kötődni tudnak a ráksejteken megjelenő és túltermelődő specifikus receptorokhoz vagy egyéb sejtfelszíni struktúrákhoz. Ezek a molekulák az egészséges sejteken nem vagy csak kis mennyiségben expresszálódnak. A szelektíven a tumorsejtekbe juttatott hatóanyag megkíméli az egészséges sejteket és szöveteket, javítja a beteg életminőségét a kezelés során.

A célzott tumorterápiának jelenleg két fő iránya van. Az egyik esetben a hatóanyagot ellenanyaghoz (Antibody Drug Conjugate, ADC), a másik megközelítés szerint pedig kis molekulákhoz, elsősorban peptidekhez kapcsolják (Small Molecule Drug Conjugate, SMDC vagy Peptide Drug Conjugate, PDC). Az ADC-konstrukciónál klinikumban már alkalmazott ellenanyagokhoz (például trasztuzumab, immunterápia részeként, [Herceptin] korai stádiumú HER-2+ emlődaganatokra) kapcsolják a gyógyszert. Jelenleg tíz fölött jár az engedélyezett ADC-konstrukciók száma. Ezeknek a konjugátumoknak a legnagyobb előnye, hogy akár két-három hétig a véráramban tartózkodnak, és nagy a receptorspecifitásuk, valamint hatékony az internalizációjuk a tumorsejtekbe. Azonban számos hátrányuk is van az ADC-konstrukciónak, hiszen például rossz a penetrációjuk a tumorszövetbe, a nagy méretükhöz képest kicsi a hatóanyag-tartalmuk, bizonyos esetekben allergiás reakciókat válthatnak ki, és nagy az előállítási költségük.

Mindezek a hátrányok kiküszöbölhetőek a szintén nagy specifitású peptidalapú konjugátumokkal, így a kutatások nagy intenzitással folynak a PDC-konstrukciókkal (Wu et al., 2022). A PDC-konstrukciók hátránya a gyors lebomlás, ez a sajátság viszont a hatás kifejtését veszélyezteti. Többek között ez az egyik fontos oka, hogy jelenleg peptidalapú hatóanyag konjugátum nincs klinikai alkalmazásban. A PDC-konstrukciók kutatása kihívásokkal teli, összetett feladat. Fontos a megfelelő irányító peptidek definiálása (például fág-bemutató technikával), a kapott peptidszekvencia optimálása mellett következő lépés a hatékony és/vagy enzimrezisztens peptid előállítása, majd a hatóanyag megfelelő linkerrel keresztül történő kapcsolása a peptidhez (Vrettos et al., 2018). A linker (általában szintén peptid típusú vegyületek) esetében fontos, hogy a linker a véráramban stabil maradjon, de a célsejt elérését és az internalizációt követően a hordozó konstrukciónál a szabad hatóanyag (vagy egy aktív metabolit) felszabaduljon (Alas et al., 2021).

A peptideket mint potenciális irányító molekulákat intenzíven kutatják az elmúlt két évtizedben. Az ígéretes jelöltek egy része peptidhormon, hiszen régóta ismert, hogy számos peptidhormon receptora nagy mennyiségben expresszálódik a tumorsejteken. Ilyen hormonvegyületek az önmagukban is tumornövekedést gátló gonadotropin-releasing hormon (GnRH, más néven LH-RH) és a szomatosztatin. Ígéretes hormontípusú jelöltek a bombezin, kolecisztokinin, neurotensin, neuropeptid Y, szubsztansz P,  $\alpha$ -MSH (melanocita stimuláló hormon) (Worm et al., 2020) peptidek is. Természetesen maguk a hormon peptidek alacsony féléletidejük miatt nem alkalmasak a hatóanyagok szállítására, hanem módosított analógjaik használhatók. A hormon peptidek stabilitásának és biohasznosulásuk növelésére D-konfigurációjú aminosavakat és egyéb, nem természetes aminosavakat építhetünk a szekvenciába, vagy ciklizációval érhetünk el hasonló eredményt.

Az irányító peptidek másik nagy családját fág-bemutató eljárás (fág-könyvtárak segítségével) szelektálják tumorsejtek felszínén lévő receptorokra, *in vitro*, *ex vivo* vagy *in vivo* rendszerekben (Saw et al., 2019). A szelektálási lépések módjától és számától függően többé-kevésbé sikerül megfelelő, leggyakrabban 7–20 aminosavból álló irányító peptideket azonosítani. A tapasztalat azt mutatja, hogy ezek a szekvenciák optimalizálhatók, növelve azok hatékonyabb receptorfelismerését és -kötődését. Leggyakrabban az Ala-szken módszert alkalmazzák, szisztematikusan minden aminosavat egyenként alaninra (Ala) cserélnek (Kiss et al., 2019). Így feltérképezhető, hogy mely aminosavak cserélhetőek ki a szekvenciában a hatás elvesztése nélkül. Ezután a cserélhető pozíciókba további, akár D- vagy egyéb, nem természetes aminosavakat építenek be (pozíciós szkennelés). A hatékonyság finomhangolása történhet a peptidlánc hosszának változtatásával (például minimálisan hatékony szekvencia keresése költséghatékonysági szempontok miatt), valamint ciklizálással.

Az előzőekben ismertetett módszerekkel fejlesztettek hatékony irányító peptideket a metasztázisokban szerepet játszó integrin receptorokra, a rossz prognózisú HER-2-receptort tartalmazó emlőtumorokra, EGF-receptorra és számos egyéb, a tumorsejteken nagy mennyiségben expresszálódó receptorra/fehérjére. Sok esetben a szelektálási folyamat során definiált peptid receptora nem ismert, ilyenkor ezen receptorok proteomikai meghatározása is lényeges és elkerülhetetlen lépés. Érdekes eredmény, hogy különböző módokon azonosított irányító molekulákból készített kiméra vagy tandem vegyületek (peptidek megfelelő összeépítése) jelentősen növelhetik az új molekula receptorfelismerő képességét (Biri-Kovács et al., 2020; Baranyai et al., 2021).

A hatékony irányító peptid definiálása önmagában még nem garantálja a sikeres terápiás konstrukciót. A hatóanyag konjugátumok aktivitása számos faktortól függ, a receptorkötődés erőssége mellett a sejtbejutási profiltól, a kapcsolt hatóanyagok számától, pozíciójától, a tumorsejtben történő lebomlás sebességé-

től, valamint a metabolitok sejten belüli lokalizációjától és hatékonyságától. Fontos megjegyezni, hogy az irányító peptidek nemcsak tumorelles hatóanyagok célzott szállítására alkalmasak, hanem radioizotópok célba juttatására is. Ezen konstrukciók jelentősége az, hogy a diagnosztikai képalkotó eljárások során (PET, SPECT, MRI) kisebb dózissal kontrasztosabb képet kaphatunk, ha a radioizotópot (például  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ) célzottan juttatjuk a tumorsejtekbe (Biabani Ardakani et al., 2021). A másik előnyük, hogy segítségükkel célzott radioterápia valósítható meg, hiszen olyan radioizotópot juttatunk (például  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ) a tumorba, amely a sugárzása folytán képes elpusztítani a tumorsejteket, kevésbé súlyos mellékhatásokkal.

A különböző módszerekkel kiválasztott és hatékony receptorkötődést mutató irányító peptideket fel lehet használni polimer hatóanyag szállítórendszerek (például nanokapszulák, liposzómák) tumorszelektivitásának növelésére is. Ilyen gyógyszerszállító konstrukciókat alkalmaznak például rosszul oldódó vegyületek célba juttatására, de alternatívát jelentenek olyan hatóanyagok esetében is, amelyek nem tartalmazzak az irányító peptidek kémiai kötéséhez megfelelő funkciócsoportot (Liu et al., 2021). Ugyanakkor, a polimer szállítórendszereket irányító peptidekkel lehet megfelelően módosítani, és a polimerhordozó konstrukciók sejtbe kötődése és/vagy sejtbe jutása után a szabad hatóanyag felszabadul a nanorészecskéből, és így ki tudja fejteni tumorelles hatását.

## ANTIMIKROBIÁLIS PEPTIDEK

További nagy kihívás az egészségügy számára a következő évtizedekben újabb multidrog-rezisztens baktériumtörzsek megjelenése. Ezekre a mikroorganizmusokra a hagyományos antibiotikumok, antimikrobiális szerek nem hatnak. A WHO prognózisa szerint 2050-re a bakteriális fertőzésekben elhunytak száma évente eléri a tízmillió főt. A patogén baktériumok a „klasszikus” csoportosítás szerint – a szervezetbe történő bejutást követően – vagy extracelluláris vagy intracelluláris (gazdasejt) környezetben találhatóak, és okoznak klinikai tüneteket. Napjainkban egyre több közlemény figyelmeztet arra, hogy az extracellulárisnak tekintett baktériumok közül számos (például *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp.) képes intracelluláris jelenlétre is (elsősorban a professzionális immunsejteknek tekintett makrofágokban, és ezen sajátság a rezisztens formákra is jellemző) (Kamaruzzaman et al., 2017). Ezeknek a gazdasejtekben levő, sejten belüli baktériumoknak a kiirtása különösen nehéz. További probléma, hogy ezen sejten belüli baktériumok „rejtőzködnek”, a beteg kezelésének befejezése után is jelen vannak a szervezetben (látens fertőzöttség), és a betegség újra kialakulhat. Ebből a szempontból különösen veszélyeztetettek a legyengült immunrendszerűek (például idős korúak, transzplantáltak, autoimmun



és rákos betegek). Így fontos és elkerülhetetlen a meglévő, illetve újonnan fejlesztett antimikrobiális vegyületek megfelelő célbajuttatása gazdasejtekbe, amely kutatási területen szintén nagy szerep jut majd a gazdasejtek felszínén jelen lévő struktúrákra specifikus peptid típusú vegyületeknek (Bösze–Hudecz, 2016; Horváth et al., 2022).

Fontos, hogy az önmagukban antimikrobiális hatású vegyületek között szintén nagy számban találhatunk peptid típusú vegyületeket. Számos antimikrobiális hatású peptidet (AMP) fedeztek fel, és megállapították, hogy az évmilliók során nem vagy csak csekély mértékben alakult ki rezisztencia ellenük (Huan et al., 2020). Az AMP-k az élő szervezetekben (növényi, állati és humán) megtalálható, általában 12–50 aminosavból álló peptidek, amelyek gátolják a különböző mikrobák szaporodását, illetve képesek elpusztítani azokat. A rezisztencia kialakulásának hiánya elsősorban azzal magyarázható, hogy az AMP-k széles hatásspektrummal rendelkeznek, ugyanakkor az antibiotikumok és egyéb antimikrobiális vegyületek általában adott „célpontokat” (metabolikus folyamat, célfehérje stb.) támadnak (Ramazi et al., 2022).

A közel 3200 felfedezett AMP közül eddig kb. 200 vegyület esetében határoztak meg különböző mechanizmusokon alapuló antivirális aktivitást (Ghosh–Weinberg, 2021). A kutásokat a SARS-CoV-2-vírus okozta világjárvány példátlan mértékben felgyorsította. A SARS-CoV-2 elleni peptid gyógyszerek fejlesztése során a szerkezeti információk gyorsan elérhetővé váltak (elsősorban a vírus által kódolt fehérjék tekintetében), megkönnyítve az *in silico* elemzéseket, így elősegítve a peptidalapú gyógyszerfejlesztés lehetőségeit is (Moroy–Tuffery, 2022).

Az antimikrobiális peptidek klinikumban való alkalmazását számos tényező limitálja. Ezek a sajátságok nagyrészt azonosak az előző fejezetben leírtakkal (például a sejtszelektivitás hiánya, a gyors lebomlás, rövid féléletidő, hemolitikus hatás, citotoxicitás, rossz biohasznosulás). Ezek kiküszöbölésére hasonlóak az alkalmazott módszerek, optimalizálási eljárások. Szintén módosíthatóak hatékony receptor- és sejt felszíni kötődést mutató peptidekkel, stabilitásuk növelhető D-aminosavas származékokkal, és szintén alkalmazhatók polimer hatóanyag szállítórendszerekkel kombinálva is.

Az elmúlt évtizedben az *in silico* módszerek gyors ütemben fejlődtek, ezért a szerkezet-hatás összefüggések jól modellezhetők, elősegítve a peptidek adott funkcióra történő optimalizálását. Ezzel párhuzamosan a peptidszerkezet, a fehérje-peptid és a fehérje-fehérje kölcsönhatások előrejelzésére szolgáló *in silico* megközelítések segítik a gyógyszerjelölt peptidek definiálása mellett – a következő fejezetben tárgyalt – immundomináns régiók feltérképezését is.



## MESTERSÉGES ANTIGÉNEK, SZINTETIKUS PEPTIDALAPÚ VAKCINÁK ÉS DIAGNOSZTIKAI REAGENSEK

A vakcinák, illetve diagnosztikai reagensek fejlesztése területén számos kutatás bizonyította a különböző kórokozók, tumorsejtek, autoimmun kórképekben leírt immundomináns fehérjék immunválasz kiváltásáért felelős szakaszait (epitóp régiókat) reprezentáló immunogén peptidek jelentőségét. A fehérjék epitóp régióinak feltérképezése fontos a betegségek immunológiai hátterének megismerésében, és kulcsa az új típusú vakcinák, diagnosztikai reagensek vagy hatóanyagok fejlesztésének (Hamley, 2022; Pandey et al., 2021). Ezen szekvencia motívumokat *in silico* elemzések és adatbázisok segítségével azonosíthatjuk. Az *in silico* elemzéseket követően az immunogenitás növelését, optimalását további számítógépes eljárásokkal vagy szintetikus peptidszettekkel végzik (hosszabbított és rövidített, aminosavcsereket tartalmazó peptidek az epitóp régiókat reprezentáló szekvenciák alapján). A kutatások során vizsgálják – többek között –, hogy a szintetikus peptidek mutatnak-e ellenanyag-kötődést, vagy indukálnak-e *in vitro*, *in vivo* immunválaszt. Számos immundomináns fehérjét (eredetét tekintve mikrobiális, tumorantigén, autoimmunitást kiváltóak) reprezentáló szintetikus peptidalapú antigén alkalmas sejtes vagy humorális immunválasz kiváltására és detektálására, hasonlóan, mint az immundomináns fehérjék. A szintetikus peptidek immunogenitása tovább növelhető a peptidek szekvenciális változtatásával, valamint a peptidek kombinálásával, illetve különböző hordozó molekulákhoz (szintetikus, elágazó láncú polimerek, szekvenciális oligopeptidek stb.) történő konjugálásával is (Bősze–Hudecz, 2016), továbbá nanohordozókkal történő kombinálásukkal, különböző formulázási eljárásokkal. További előnye a szintetikus antigéneknek, illetve azok biokonjugátumainak, hogy ezeket a vegyületeket tovább kombinálhatjuk – akár egy konstrukcióban –, és ezzel több immunválaszt kiváltó fehérje (például több kórokozóból származó) immundomináns szakaszait is reprezentálhatjuk. A szintetikus antigénekkel folytatott kutatások virágkorukat élik, hiszen mind a koronavírus-járvány kapcsán, mind pedig a rezisztens baktériumok okozta fertőzések, tumoros és autoimmun kórképek esetében is terápiás megoldást jelenthetnek akár vakcina, diagnosztikum vagy hatóanyag formájában ezek a kémiai jól jellemezhető vegyületek.

## ÖSSZEZÉS

A jövőbeni személyre szabott terápiás lehetőségek területén a szintetikus peptidek és származékaik térhódításának létjogosultságát számos adattal bizonyítottuk, annak ellenére, hogy korántsem törekedhettünk a teljességre. Ezen vegyületesalád tagjai változtatható kémiai sajátásaik és kombinálhatóságuk miatt alkalmasak hatóanyagként vagy hatóanyagokat célsejtszelektívvé változtató

gyógyszerhordozó szerepre, amely sajátságuk mind tumoros megbetegedések, mind mikrobiális kórokozók okozta kórképek kezelésekor megkérdőjelezhetetlen jelentőségű. A sejtfelszíni struktúrákat felismerő peptideket képző eljárások esetében, immunválaszt kiváltó szintetikus antigéneket diagnosztikumként vagy vakcinaként alkalmazhatunk. Napjainkban egyre több csoport foglalkozik a különböző önszerveződő peptidekkel, amely konstrukciókban óriási lehetőségek rejlenek a fentiekben tárgyalt minden területen.

## IRODALOM

- Alas, M. – Saghaeidehkordi, A. – Kaur, K. (2021): Peptide-Drug Conjugates with Different Linkers for Cancer Therapy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64, 1, 216–232. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215969, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8610607/>
- Baranyai Z. – Biri-Kovács B. – Krátký, M. et al (2021). Cellular Internalization and Inhibition Capacity of New Anti-Glioma Peptide Conjugates: Physicochemical Characterization and Evaluation on Various Monolayer- and 3D-Spheroid-Based *in Vitro* Platforms. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64, 2982. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01399, <http://real.mtak.hu/139084/1/Baranyaletal2021ul.pdf>
- Biabani Ardakani, J. – Akhlaghi, M. – Nikkholgh, B. et al. (2021): Targeting and Imaging of HER2 Overexpression Tumor with a New Peptide-Based 68Ga-PET Radiotracer. *Bioorganic Chemistry*, 106, 104474. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104474, <https://tinyurl.com/y2t5bp6x>
- Biri-Kovács B. – Adorján A. – Szabó I. et al. (2020): Structure-Activity Relationship of HER2 Receptor Targeting Peptide and Its Derivatives in Targeted Tumor Therapy. *Biomolecules*, 10, 2, 183. DOI: 10.3390/biom10020183, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072344/>
- Bősze S. – Hudecz F. (2016): Proteins and Peptides for the Immunodiagnosis and Therapy of *Mycobacterium tuberculosis* Infections. In: Maxim, R. – Hudecz F. (eds.): *Amino Acids, Peptides and Proteins*. Cambridge: Royal Society of Chemistry Publishing, 146–198. DOI: 10.1039/9781782622680-00146, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2846530/>
- Ghosh, S. K. – Weinberg, A. (2021): Ramping Up Antimicrobial Peptides against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. *Frontiers in Molecular Bioscience*, 8, 620806. DOI: 10.3389/fmolb.2021.620806, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2021.620806/full>
- Hamley, I. W. (2022): Peptides for Vaccine Development. *ACS Applied Biological Materials*, 5, 905–944. DOI: 10.1021/acsabm.1c01238, <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acsabm.1c01238>
- Horváth L. B. – Krátký, M. – Pflégr, V. et al. (2022). Host Cell Targeting of Novel Antimycobacterial 4-Aminosalicylic Acid Derivatives with Tuftsin Carrier Peptides. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 174, 111–130. DOI: 10.1016/j.ejpb.2022.03.009, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641122000583?via%3Dihub>
- Huan, Y. – Kong, Q. – Mou, H. et al. (2020): Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Frontiers in Microbiology*, 11, 582779. DOI: 10.3389/fmicb.2020.582779, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.582779/full>
- Isidro-Llobet, A. – Kenworthy, M. N. – Mukherjee, S. et al. (2019): Sustainability Challenges in Peptide Synthesis and Purification: From R&D to Production. *Journal of Organic Chemistry*, 84, 8, 4615–4628. DOI: 10.1021/acs.joc.8b03001, <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.8b03001>

- Kamaruzzaman, N. F. – Kendall, S. – Good, L. (2017): Targeting the Hard to Reach: Challenges and Novel Strategies in the Treatment of Intracellular Bacterial Infections. *British Journal of Pharmacology*, 174, 2225–2236. DOI: 10.1111/bph.13664, <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.13664>
- Kiss K. – Biri-Kovács B. – Szabó R. et al. (2019): Sequence Modification of Heptapeptide Selected by Phage Display as Homing Device for Ht-29 Colon Cancer Cells to Improve the Anti-tumour Activity of Drug Delivery Systems. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 176, 105–116. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.05.016, <http://real.mtak.hu/93403/>
- Liu, M. – Fang, X. – Yang, Y. et al. (2021): Peptide-Enabled Targeted Delivery Systems for Therapeutic Applications. *Frontiers in Bioengineering Biotechnology*, 9, 701504. DOI: 10.3389/fbioe.2021.701504, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2021.701504/full>
- Moroy, G. – Tuffery, P. (2022): Peptide-Based Strategies against SARS-CoV-2 Attack: An Updated *In Silico* Perspective. *Frontiers in Drug Discovery*, Sec. In silico Methods and Artificial Intelligence for Drug Discovery, 2, 899477 DOI: 10.3389/fddsv.2022.899477, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fddsv.2022.899477/full>
- Muttenthaler, M. – King, G. F. – Adams, D. J. et al. (2021): Trends in Peptide Drug Discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20, 309–325. DOI: 10.1038/s41392-022-00904-4
- Pandey, S. – Malviya, G. – Chottova Dvorakova, M. (2021): Role of Peptides in Diagnostics. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 8828. DOI: 10.3390/ijms22168828, <https://tinyurl.com/49w5cw7v>
- Ramazi, S. – Mohammadi, N. – Allahverdi, A. et al. (2022): A Review on Antimicrobial Peptides Databases and the Computational Tools. *Database* (Oxford), 19, 2022: baac011. DOI: 10.1093/database/baac011, <https://academic.oup.com/database/article/doi/10.1093/database/baac011/6550847>
- Saw, P. E. – Song, E. W. (2019): Phage Display Screening of Therapeutic Peptide for Cancer Targeting and Therapy. *Protein Cell*, 10, 787–807. DOI: 10.1007/s13238-019-0639-7, <https://academic.oup.com/proteincell/article/10/11/787/6759249>
- Vrettos, E. I. – Mező G. – Tzakos, A. G. (2018): On the Design Principles of Peptide–Drug Conjugates for Targeted Drug Delivery to the Malignant Tumor Site. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 14, 930–954. DOI: 10.3762/bjoc.14.80, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5942387/>
- Worm, D. J. – Els-Heindl, S. – Beck-Sickinger, A. G. (2020): Targeting of Peptide-Binding Receptors on Cancer Cells With Peptide-Drug Conjugates. *Peptide Science*, 112, e24171. DOI: 10.1002/pep2.24171, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pep2.24171>
- Wu, M. – Huang, W. – Yang, N. et al. (2022): Learn from Antibody–Drug Conjugates: Consideration in the Future Construction of Peptide-Drug Conjugates for Cancer Therapy. *Experimental Hematology & Oncology*, 11, 93. DOI: 10.1186/s40164-022-00347-1, <https://ehoonline.biomed-central.com/articles/10.1186/s40164-022-00347-1>

URL1: <https://peptid.chem.elte.hu/>