

PENETRATINOK BEJUTÁSÁNAK VIZSGÁLATA IN VITRO ÉS IN VIVO

Tóth Gabriella¹, Batta Gyula^{1,2}, Kárpáti Levente³, Szöőr Árpád¹, Mándity István³, Nagy Péter¹

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet;

²Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Biotechnológiai Intézet, Genetikai és Alkalmazott Mikrobiológiai Tanszék;

³Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Szerves Vegytani Intézet

A sejt penetráló peptidek (CPP) olyan rövid peptidek, amelyek endocitózissal, illetve akár közvetlenül a membránon keresztül is képesek bejutni a sejtekbe. Az egyik legismertebb CPP a penetratin, amely egy pozitívan töltött, 16 aminosav hosszúságú peptid. A CPP-eket a sejtekbe nehezen bejutó molekulák lehetséges hordozójaként tartják számon és ennek hosszabb távon gyógyászati célú felhasználási jelentősége lehet.

Kísérleteinkhez fluoreszcensen jelölt penetratinokat (Alexa Fluor 532, naphthofluorescein és Cyanine-5 festékekkel jelölt) használtunk. Vizsgáltuk a CPP-k sejtekbe jutását és endoszomális felszabadulását áramlási citometria, illetve konfokális mikroszkópia segítségével. *In vitro* kísérleteinkhez az SKBR-3 és az MDA-MB-231 emlő tumor sejtvonalakat, míg *in vivo* kísérleteinkhez egér modelleket használtunk.

Korábbi eredményeink azt mutatták, hogy a penetratinok felvételét és felszabadulását statinok segítségével elő tudjuk segíteni. Ez annak köszönhető, hogy a statinok a membrán koleszterin tartalmát csökkentik, ami a dipol potenciál csökkenésével jár, ezáltal a pozitívan töltött CPP-k bejutása könnyebbé válik. Emellett a penetratin citoszólba történő, az eredeti penetratinhoz képest, hatékonyabb bejutását a peptid módosításával is el tudtuk érni.

In vivo állatkísérleteinkben, az elvégzett beoltásokat követően elemzéseink azt mutatták, hogy a penetratin bejut az általunk vizsgált szervekbe: szív, vese, tüdő, lép és máj. Ezután, annak érdekében, hogy megállapítsuk a penetratin bejut-e a sejtekbe, a szervmintákból metszeteket is készítettünk. Mikroszkópos felvételeink bizonyítják, hogy a sejtekbe bejut a penetratin.

Összességében elmondható, hogy sikeresen tudjuk növelni a penetratinok bejutásának hatékonyságát *in vitro*, célunk, hogy ezt *in vivo* is elérjük. Emellett szövet- és sejtspecifikussági hatékonyságot is növelni szeretnénk, ami jelenleg az egyik nagy gátja a CPP-k szélesebb körű elterjedésének.

CPP- sejt penetráló peptid