

Vélemény

Dr. Balogh György Tibor

„Új lehetőségek hatóanyagok fizikai-kémiai jellemzésére a gyógyszerkutatásban”
című

az MTA Doktora cím elnyerése céljából benyújtott pályázatáról

Balogh György MTA doktori értekezése a gyógyszerkutatások fontos területét érinti, hiszen a felfedező gyógyszerkutatásban, különösen a gyógyszerfejlesztés preklinikai fázisában meghatározó szerepet töltenek be az új vegyületek és hatóanyagok fizikai-kémiai jellemzésére alkalmas vizsgálatok, illetve a nagy áteresztőképességű technikák. Az elmúlt 30 évben a nagyméretű molekulakönyvtárak létrejötte új kihívásokat teremtett, amelyeket a fizikai-kémiai és a biológiai szűrési rendszerek fejlődése követett. Ezek a technikák jelentősen megváltoztatták és felgyorsították a kismolekulás gyógyszerkutatás folyamatait.

A hazai originális gyógyszerkutatásban vezető pozíciót betöltő Richter Gedeon Nyrt.-ben is szükségessé vált az egyre növekvő számú vegyületek fizikai-kémiai paraméterek alapján történő gyors és költséghatékony vizsgálata, szűrése. Az értekezés a jelöltnek a Richter gyógyszergyárban ezen a területen végzett kutatómunkáját foglalja össze. Három fő területre terjedtek ki a vizsgálatok: (1) in vitro membrán alapú, bőr-, szájnyálkahártya-, vér-agy gát-, szaruhártya-, és lizoszóma-specifikus, úgy nevezett PAMPA permeabilitási modellek fejlesztése; (2) növényi kivonatok, hatóanyagok és félszintetikus analógok azonosítása és jellemzése többek között PAMPA modellek segítségével; (3) gyógyszervegyületek proton-disszociációs folyamataihoz kapcsolódó számítógépes modell- és módszerfejlesztések. Balogh György 2005-től kezdte el különböző PAMPA modellek létrehozását és jellemzését mint csoportvezető, majd ezt a munkát 2010-től a Szintézistámogató Laboratórium vezetőjeként folytatta. A jelölt jelentősen hozzájárult a Richter kémiai vegyületeinek és hatóanyagainak fizikai-kémiai jellemzésére és biológiai membránokon való átjutásának meghatározására alkalmas új modellek létrehozásához az ipari gyógyszerkutatás nemzetközi színvonalának megfelelően.

A doktori értekezés 24 eredeti tudományos közleményen alapul, amelyeket a szerző 2009 és 2019 között publikált. A közlemények összesített hatástényezője 65, az ezekre kapott független idézetek száma 232 (MTMT2; 2019. márc. 14.), ami tükrözi a cikkek jó nemzetközi visszhangját. A jelölt az értekezés alapját képező 24 közlemény közül hatban első, további kilencben utolsó/megosztott utolsó szerző, ami a cikkek alapját képező kutatómunkában végzett meghatározó szerepét mutatja.

Az értekezés szerkezete

Az értekezés összesen 163 oldal terjedelmű és a fentebb részletezett három főbb témát tárgyalja, amelyek alapján összesen 9 tézispontot fogalmaz meg a jelölt. A tartalomjegyzéket (2 oldal) követően az értekezés tárgyköréhez tartozó közlemények kerülnek listázásra (3 oldal). A bevezetés (4 oldal) tömör áttekintést ad a tézisben leírt munkákról a főbb célkitűzések mentén. A kutatómunka főbb eredményei a három fő témába csoportosítva kerülnek bemutatásra összesen 128 oldalon. Az értekezésben 43 zömmel színes ábra és 20 táblázat szerepel, ezek jól segítik az eredmények bemutatását. Az irodalomjegyzékben (24 oldal) 301 hivatkozás szerepel. A köszönetnyilvánítás (1 oldal) a tartalomjegyzék előtt található. Az értekezés nyomtatott és bekötött példányában nincs függelék, azonban az értekezés alapját képező 24 közleményt külön mellékletként csatolta a szerző elektronikus formában.

Formai megjegyzések

A szöveg gondosan szerkesztett, jó nyelvhelyességgel írt, mindössze néhány elütés található benne. Sok kifejezés angolul szerepel, hiszen az angolból veszi át a magyar szakmai nyelv az új szókapcsolatokat, azonban lehetett volna törekedni magyar szavak és kifejezések használatára egyszerűbb esetekben (pl. kolonna helyett oszlop). Kiemelendő az ábrák jó felbontása és magyar feliratozása, valamint az irodalomjegyzék példászerű egységes szerkesztése. A tézispontokat keret emeli ki a szövegből, azonban hiányoznak a tartalomjegyzékből, ezért nehéz azokat megtalálni.

Az értekezés első nagy témakörét a jelölt egy tézispontban foglalta össze, míg a másodikat négy tézisére bontotta. A második témakörben a 2.-4. tézisek összevonhatók lettek volna, elsősorban módszertani alapon.

Még ha egy tézis alapú értekezésnél nem is szükséges a hosszú tárgyalás, az értekezés lezárására és szakirodalmi környezetbe helyezésére érdemes lett volna szánni egy-két oldalt.

Megjegyzéseim, kérdéseim az értekezés szakmai részével kapcsolatban

1. Az értekezés tárgyalja az agyi hajszálerék endotélsejtjeinek felszíni negatív töltését és annak szerepét a bázikus, illetve savas hatóanyagok agyi bejutásában. Ennek okaként az agyi endotélsejtek plazmamebránjának negatív töltésű lipidjeit említi (26-27. oldal). Érdemes lett volna megemlíteni a vér-agy gát luminális oldalán jelentős negatív felszíni töltést adó glikokálix réteget is (Ando et al., 2018; PMID: 30504908). A glikokálix szintén szerepet játszik mint védelmi rendszer töltött molekulák, sőt nanorészecskék agyi bejutásának szabályozásában (Nagy Z et al., 1981, PMID: 6939288; Nagy Z et al., 1983, PMID: 6656198; Kutuzov et al., 2018, PMID: 30217895; Mészáros et al., 2018, PMID: 30031862).

2. Az értekezés középpontjában nyilvánvalóan a gyógyszeripari szempontú tesztrendszerek állnak, ezért deklaráltan nem tárgyalta a sejtes permeabilitási modelleket. Említés szintjén mindössze két sejt vonal (Caco-2 és MDCK) szerepel (27. oldal). Fontos lett volna árnyalni ezeknek a bél- és vesehám modelleknek az alkalmazhatóságát, illetve korlátait a vér-agy gát tesztelésekben, akárcsak egy-két mondat erejéig (Hellinger et al., 2012, PMID: 22906709; Veszélka et al., 2018, PMID: 29872378).

3. A 18. ábrán a vízóldékony levodopa, egy jó agyi bejutású, influx transzporter (LAT1) által szállított gyógyszerhatóanyag a piros sávban szerepel. Hasonlóképpen, a koffein nem a zölddel jelölt sávban, a nagy permeabilitású, jó agyi bejutású molekulák között szerepel a 19. ábrán, pedig az egyik legismertebb, nagy passzív agyi permeabilitású hatóanyag in vitro és in vivo is (Garberg et al., 2005, PMID: 15713540; Nakagawa et al., 2009, PMID: 19111869; Hellinger et al., 2012, PMID: 22906709). Ugyanezen az ábrán a zöld sávban, jóval a koffein fölött található a vinblasztin, ami egy jól ismert, alacsony agyi bejutású molekula, mivel a P-glikoprotein efflux pumpa ligandja, hasonlóan több más jól ismert növényi hatóanyaghoz (pl. krizin, apigenin, naringenin, daidzein; Campos-Bedolla et al., 2014, PMID: 25481827). Hogyan magyarázhatók ezek az eltérések más in vivo és in vitro irodalmi agyi permeabilitási adatokhoz képest? Tekintve, hogy a legtöbb növényi hatóanyag agyi bejutását aktív transzportfolyamatok (is) szabályozzák (főképpen gátolják), mi lenne az optimális BBB predikciós rendszer?

4. Merre fejlődnek a preklinikai HTS és más szűrőrendszerek a gyógyszerkutatásban? Milyen új szakmai irányoktól várható a biológiai barrieréken való hatóanyag átjutásra a jelenleginél jobb becslést nyújtó módszerek és technikák kialakulása?

5. Hogyan látja a szintézissel előállított új molekulák, valamint a növényi hatóanyagok és azok származékainak szerepét a gyógyszerkutatásban? Milyenek a jelenlegi trendek és mi várható?

A tézisben leírt legfontosabb új tudományos eredmények az alábbiakban foglalhatók össze:

1. Membrán és lipid alapú, in vitro szövet- (bőr, szájnyálkahártya, vér-agy gát, szaruhártya), és lizoszóma-specifikus membrán (PAMPA) modelleket fejlesztett ki, amelyek a gyógyszerkutatás korai fázisában alkalmasak vegyületek jellemzésére és osztályozására, illetve mellékhatások kiszűrésére.
2. A vér-agy gát-specifikus PAMPA-BBB modell összekapcsolva nagy érzékenységű és hatékonyságú analitikai technikákkal (LC-MS, NMR, HPLC-MS/MS) alkalmasnak bizonyult komplex növényi kivonatok vizsgálatára, azokból aktív komponensek, valamint félszintetikus ekdiszteroid származékok azonosítására és gyógyszerkémiailag jellemzésére.
3. Két növény (kisvirágú csodátölcsér és nyárfenyő) és két növényfajta (zsálya és mogoró) kivonatainak rendszerezett vizsgálatát végezte el analitikai technikával kapcsolt szabadgyök–semlegesítő modellek segítségével, melynek során antioxidáns növényi hatóanyagokat azonosított és szerkezet-hatás összefüggéseket tárt fel.
4. Statisztikai eljárásokon alapuló összehasonlító vizsgálatokat végzett ismert gyógyszerek és gyógyszer szerű vegyületek, valamint originális kutatásban előállított vegyületek proton-disszociációs állandóinak felhasználásával. Eredményei segítették azonosított kemotípusok proton-disszociációs folyamatának feltárását, mechanizmusának pontosítását, valamint az in silico predikciós rendszerek korlátainak igazolását különös tekintettel az arilfoszfonsav származékokra és a koronaéterekre.
5. A korábbiaknál nagyobb áteresztőképességű és kisebb anyagmennyiséget igénylő új módszert dolgozott ki hatóanyagok hidroxipropil- β -ciklodextrinnel alkotott komplexei stabilitási állandójának meghatározására.

Összefoglalva, a tézis egy szakmailag értékes, jó tudományos visszhangot kapott, a gyógyszerkutatás és fejlesztés szempontjából igen fontos területen végzett kutatómunka leírása. A jelölt jelentős gyakorlati és elméleti eredményeket ért el a hazai gyógyszerkutatást segítő új tesztmódszerek kifejlesztésével. A tézis, és az annak alapját képező munka megfelel az MTA doktora fokozat megszerzéséhez szükséges szakmai feltételeknek. Az értekezésben ismertetésre került tudományos eredmények alapján javaslom a nyilvános vita kitűzését és sikeres nyilvános vita után Balogh György részére az MTA Doktora tudományos cím odaítélését.

2020. február 24.

Dr. Deli Mária
tudományos tanácsadó
az MTA doktora