

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**RÁKELLENES FÉMKOMPLEXEK OLDATKÉMIÁJA ÉS
FARMAKOKINETIKAI VISELKEDÉSÜKET
BEFOLYÁSOLÓ TULAJDONSÁGAIK**

Enyedy Éva Anna

**Szegedi Tudományegyetem
Természettudományi és Informatikai Kar
Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék**



Szeged

2019

Bevezetés és célkitűzések

A daganatos megbetegedések kemoterápiás kezelése során gyakran használnak platina(II)komplexeket (pl. ciszplatin), de alkalmazásukat sokszor korlátozzák a fellépő súlyos mellékhatások és a kialakuló rezisztencia. Ugyanakkor a nemfémes daganatellenes gyógyszerek esetében is sokszor jelentkeznek hasonló problémák. Mindezek erősen ösztönzik olyan új vegyületek előállítását és vizsgálatát – köztük fémtartalmúakét is –, melyek hatékonyabbak, mint a jelenleg használatban lévők, és kellően szelektívek, így alkalmazásuk enyhébb mellékhatásokkal jár. Az utóbbi években számos ígéretes platina-, ruténium-, gallium-, arany- és más központi fémionnal rendelkező komplexet állítottak elő és teszteltek *in vitro*, illetve *in vivo*, melyek közül több klinikai vizsgálatba is került (pl. a ruténium-tartalmú KP1019, KP1339, NAMI-A, TLD-1433, vagy a KP46 kódú galliumkomplex). A fémkomplexek rákellenes terápiás szerként való alkalmazásával szembeni idegenkedés egyik oka az, hogy hatásmechanizmusuk általában összetett, és a konvencionális gyógyszer-molekulákhoz képest nehezebben tanulmányozható. A terápiás és diagnosztikai felhasználású fémkomplexek ugyanis gyakran jelentős változásokon mennek keresztül az emberi szervezet vizeitében a hatás helyszínéhez való érkezésük során. Számos nemfémes rákellenes vegyület hatása pedig esszenciális fémionokkal való komplexképződéssel kapcsolatos. Így a gyógyszerhatóanyagok racionális fejlesztési és optimalizálási folyamata során fontossá válik ezeknek a fémkomplexeknek az oldatbeli viselkedésének megismerése, azaz vizes oldatbeli stabilitásuk, aktuális megjelenési formájuk és redoxi tulajdonságaik feltárása. Klasszikus oldategyensúlyi vizsgálatokkal, – amiket a ligandumok és fémkomplexeik vízben való rossz oldhatósága gyakran megnehezít –, számos olyan oldatkémiai tulajdonságot tudunk jellemezni (pl. protonálódási folyamatok, lipofilitás, stabilitás, oldatszerkezet), ami nagyban segíti a lehetséges vizes oldatbeli átalakulások megismerését. Ezek a jellemzők a farmakokinetikai tulajdonságaikat is jelentősen befolyásolják, valamint a vészsérum transzport-fehérjéivel (pl. albumin, transferrin) való kölcsönhatásuk erősségének, a képződő adduktumok összetételének és a kötés helyének leírása is fontos ebből a szempontból, mert a fehérjékhez való kötődés kihat a vegyület eloszlására és tartózkodási idejére a vérben.

Munkánk egyik célja olyan rákellenes hatású fémkomplexek és nemfémes vegyületek oldatkémiai vizsgálata, melyeket korábban a szakirodalomban nem, vagy csak kevésbé tanulmányoztak, vagy éppen megkérdőjelezhetők az elvégzett vizsgálatok eredményei. A másik célunk, hogy összefüggéseket keressünk és tárjunk fel a kapott termodinamikai adatok, redoxi tulajdonságok, oldatszerkezeti információk, kristályszerkezeti adatok és fehérjékhez való kötődési képesség, valamint a citotoxikus hatás között. Dolgozatomban rákellenes hatású ruténium(III)-, gallium(III)komplexek,

félszendvics fémorganikus ródium(III)(η^5 -C₅Me₅)- és ruténium(II)(η^6 -arén)-komplexe, tioszemikarbazonok fémkomplexeinek, valamint egyes nemfemes rákellenes vegyületek széles körű oldatkémiai vizsgálatával kapott eredményeinket mutatom be.

Vizsgálati módszerek

A pH-potenciometriás vizsgálatokat vizes oldatban (vagy korlátozott oldhatóság esetén 30% vagy 60% (m/m) DMSO/víz oldószerelegyen) végeztük, általában $25,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$ -on 0,20 M vagy 0,10 M (KCl v. KNO₃) ionerősség mellett. A ligandumok protonálódási állandóinak, illetve a különféle fémionokkal képződő komplexek stabilitási állandóinak meghatározásához a titrálási görbék kiértékelésekor többféle illesztő programot (HYPERQUAD, PSEQUAD) használtunk. A ligandumok (ill. fémkomplexei) vagy kereskedelmi forgalomban kapható vegyületek, vagy együttműködő partnereinktől kaptuk őket. A ligandumok (de)protonálódási folyamatait UV-látható spektrofotometria, fluorimetria, ¹H NMR spektroszkópia segítségével is tanulmányoztuk. A komplexképződés nyomon követése és a képződő fémkomplexei oldatbeli szerkezetének meghatározása érdekében többféle vizsgálati módszert (UV-látható spektrofotometria, fluorimetria, ¹H NMR, elektronspin rezonancia (ESR), ESI-MS) alkalmaztuk a fémion típusától függően. A kvantitatív kiértékeléshez általában a PSEQUAD programot használtuk. A redoxi tulajdonságokat ciklikus voltammetria segítségével tanulmányoztuk elsősorban a Fe(III)/Fe(II) komplexek esetén. Fiziológiás redukálószerekkel (aszcorbinsav, L-glutation) való közvetlen redoxi reakciókat inert (argon) atmoszférában UV-látható spektrofotometriásan követtük nyomon.

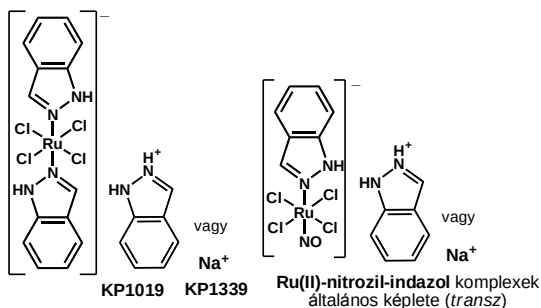
Számos fémkomplexei szintetizáltunk elsősorban röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálatra alkalmas egykristályok előállítása céljából: [Rh(η^5 -C₅Me₅)(8-kinolinolato)Cl], [Rh(η^5 -C₅Me₅)(kurkuminato)Cl], [Rh(η^5 -C₅Me₅)(1,10'-fenantrolin)(N-metil-imidazol)](BPh₄)₂; [Ru(η^6 -toluol)(L)Cl]^{0/+} (ahol L: a 2-pikolinsav, 3-metil-2-pikolinsav, 5-bromo-2-pikolinsav és 2,4-dipikolinsav deprotonált formái) és [Ru(η^6 -toluol)(acetil-acetonato)Cl].

A humán szérum albuminnal (HSA) vagy apotranszferrinnel való kölcsönhatás spektroszkópiái (fluorimetria, UV-látható spektrofotometria, ¹H vagy STD ('saturation transfer difference') NMR), vagy elválasztástechnikai módszerrel (ultraszűrés, kapilláris zónaelektroforézis (CZE)) tanulmányoztuk, melyeket molekuladinamikai számolásokkal (dokkolás) egészítették ki együttműködő partnereink. A mérési körülményeket az adott rendszertől függően választottuk meg, de a pH mindig a fiziológiásnak (pH = 7,40) felelt meg, a hőmérséklet 25°C vagy 37°C volt. Kötési állandók közvetlen vagy kiszorításos mérésekkel történő meghatározásánál a számításokhoz a PSEQUAD programot használtuk.

Új tudományos eredmények

1. Ruténiumkomplexek kölcsönhatása humán szérum albuminnal [P1-P2]

Klinikai vizsgálatokba került két bisz-indazol ruténium(III)komplex (KP1019, KP1339) és velük rokonszerkezetű ruténium(II)-nitrozil-indazol (ill. analóg ozmium(II)-) vegyületek humán szérum albuminnal való kölcsönhatását tártuk fel elsősorban közvetlen Trp214 kioltásos és kötőhely markerekkel való kompetíciós spektrofлуorimetriás mérésekkel, kiegészítve azokat ultraszűrés és CZE módszerekkel.



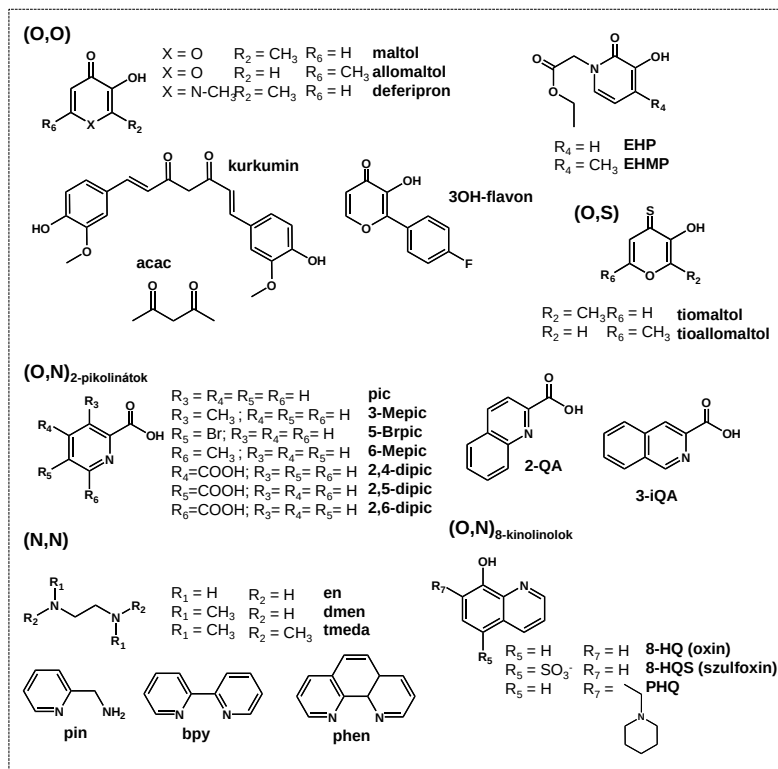
1.1. Megállapítottuk, hogy a KP1019 és KP1339 komplexek gyorsan, másodlagos kölcsönhatásokkal és közepes erősséggel kötődnek az albumin I. és II. kötőhelyein. A két komplex viselkedésében nincs lényeges különbség, azaz az eltérő ellenionok (indazólium, Na⁺) nem befolyásolják a fehérjéhez való kötődést.

1.2. Rámutattunk arra, hogy ez a két bisz-indazol ruténium(III)komplex verseng a bilirubinnal az albuminhoz való kötődésben, ami magyarázatot ad arra a klinikai megfigyelésre, hogy az emelkedett bilirubin szintű, azaz hiperbilirubinémiában szenvedő KP1019 komplexszel kezelt betegeknél miért volt gyenge a kiváltott hatás. Ugyanis a megnövekedő bilirubin koncentráció miatt a kiszorított, szabadon lévő ruténiumkomplex mennyisége megemelkedhet, ami fokozott mellékhatásokhoz és/vagy gyorsabb kiürüléshez vezet.

1.3. Megállapítottuk, hogy a vizsgált ruténium/ozmium(II)-nitrozil-indazol vegyületek a vérben döntően a humán szérum albuminhoz kötődnek másodlagos kölcsönhatások révén. A komplexek hasonló és jelentős mértékben kötődnek ehhez a fehérjéhez elleniontól (indazólium, Na⁺), fémion típusától (Ru/Os) és a NO és indazol ligandumok egymáshoz viszonyított térállásától (cisz/transz) függetlenül. A komplexek citotoxicitásában jelentkező nagy eltérés ennek megfelelően az albuminhoz való kötődés különbségével így biztosan nem magyarázható.

2. Félszendvics fémorganikus komplexek oldatkémiai és kölcsönhatásuk humán szérum albuminnal [P3-P16]

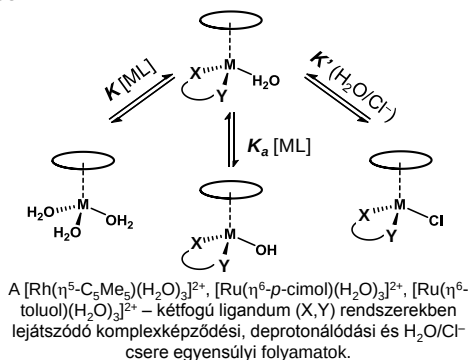
Félszendvics $[\text{Rh}(\text{III})(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$, $[\text{Ru}(\text{II})(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és $[\text{Ru}(\text{II})(\eta^6\text{-toluol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kétfogú ligandumokkal képzett komplexeinek oldatkémiai viselkedését hasonlítottuk össze. A vizsgált ligandumok: hidroxipir(id)onok (maltol, allomaltol, deferipron), 3-OH-flavon, kurkumin, acac; hidroxitiopironok (tiomaltol, tioallomaltol); különböző 2-pikolinsav (pic) származékok, 8-hidroxi-kinolinok (oxin, szulfoxin, PHQ); alifás és/vagy aromás (N,N) donor ligandumok (en, dmen, tmeda, bpy, pin, phen). A pH-potenciometria, UV-látható spektrofotometria és ^1H NMR spektroszkópiai módszerek kombinációjával végzett összehasonlító vizsgálatok eredményei alapján a következő megállapításokat tettük:



2.1. A $[\text{Rh}(\text{III})(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ hidrolitikus folyamatait pH 2-11,5 tartományban három különböző kloridion-koncentráció mellett jellemeztük és a szakirodalomban először meghatároztuk a képződő két-magvú hidroxido-hidas komplexek

$[(\text{Rh}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5))_2(\text{H}_2\text{O})_2(\mu\text{-OH})_2]^{2+}$, $[(\text{Rh}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5))_2(\mu\text{-OH})_3]^{+}$) stabilitási szorzatait. Megállapítottuk, hogy kloridionok jelenlétében a hidrolízis részecskék a bázikusabb pH-tartományban jelennek meg, és a $[\text{Ru}(\text{II})(\eta^6\text{-arén})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationokhoz képest kisebb a hidrolízisre való hajlama az organoródium triakva kationnak.

2.2 A $\text{Ru}(\eta^6\text{-arén})$ -komplexek képződése rendre sokkal lassabb az analóg szerkezetű $\text{Rh}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)$ -komplexekéhez képest; és a komplexképződés sebességére általános trendként az $(\text{O},\text{O}) > (\text{O},\text{N}) > (\text{N},\text{N})_{\text{aromás}} > (\text{N},\text{N})_{\text{alifás}}$ sorrend írható fel a ligandum donoratomjaitól függően.



2.3. Fiziológias pH-n a vizsgált fémorganikus kationok különböző típusú donoratomokat tartalmazó ligandumokkal képzett komplexeinek stabilitási sorrendje a következő: $(\text{O},\text{N})_{\beta\text{-hidroxi-kinolinátok}} \sim (\text{N},\text{N}) > (\text{O},\text{N})_{2\text{-pikolinátok}} > (\text{O},\text{O})_{\text{hidroxi-piridinon}} > (\text{O},\text{O})_{\text{hidroxi-pironok}}$.

2.4. A mono-komplexek $\text{p}K_a[\text{ML}]$ értékei egy adott ligandum esetén a $\text{Rh}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5) > \text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol}) > \text{Ru}(\eta^6\text{-toluol})$ sorrendet mutatják, ami jól korrelál a fémorganikus triakva kationok hidrolízisre való hajlamával.

2.5. A $\text{Rh}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)$ -komplexek $\lg K'(\text{H}_2\text{O}/\text{Cl}^-)$ és $\text{p}K_a[\text{ML}]$ állandói között egyértelmű lineáris korreláció van: a nagyobb kloridion-affinitást mutató komplexeknek kisebb a $\text{p}K_a[\text{ML}]$ értéke.

2.6. A $[\text{Rh}((\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)(\text{L})\text{Cl})]^{+/0}$ komplexek egyes krisztallográfiai adatai (a Rh–gyűrű középpont távolság, X–Rh–Y kötőszög és a metilcsoport-gyűrű sík torziós szög) és $\lg K'(\text{H}_2\text{O}/\text{Cl}^-)$ értékei között összefüggést találtunk multilineáris regressziós módszer segítségével, mellyel a röntgenszerkezet alapján a biológiai hatás kialakításában fontos szerepet játszó kloridion-affinitás megjósolható.

Kétfogú ligandumok ródium(III)($\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5$) és ruténium(II)($\eta^6\text{-p-cimol}$) komplexeinek humán szérum albuminnal (HSA) való kölcsönhatásának spektrofлуorimetria, UV-

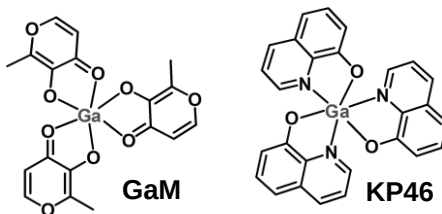
látható spektrofotometria, ^1H NMR spektroszkópia, ultraszűrés és CZE módszerekkel történő vizsgálata során a következő következtetéseket vontuk le:

2.7. A komplexek koordinációs kötés révén oldatbeli stabilitásuktól függően eltérő mértékben és eltérő módon kötődnek a fehérjén. A kisebb stabilitású komplexek (pl. deferipron) esetén az eredeti ligandumot kiszorítja a fehérje és csak a fémorganikus M-aren/arenil egység kötődik, míg a nagyobb stabilitású komplexnél (pl. 2,2'-bipiridin) a fémkomplex-HSA adduktumok képződése a jellemző. A kétfajta megkötődési mód (disszociatív vs. asszociatív) azonban egymással párhuzamosan is kialakulhat (pl. pikolinátok), valamint függ az adott fémkomplex-fehérje aránytól is.

2.8. Modellvegyületekkel végzett mérések alapján a fémkomplex-HSA adduktumok képződésekor a szabad koordinációs helyen (akva ill. klorido ligandum helyén) legvalószínűbben a fehérjének egy hisztidin-nitrogénje koordinálódik.

3. Galliumkomplexek oldatkémiaja és kölcsönhatásuk humán szérumfehérjékkel [P17-P19]

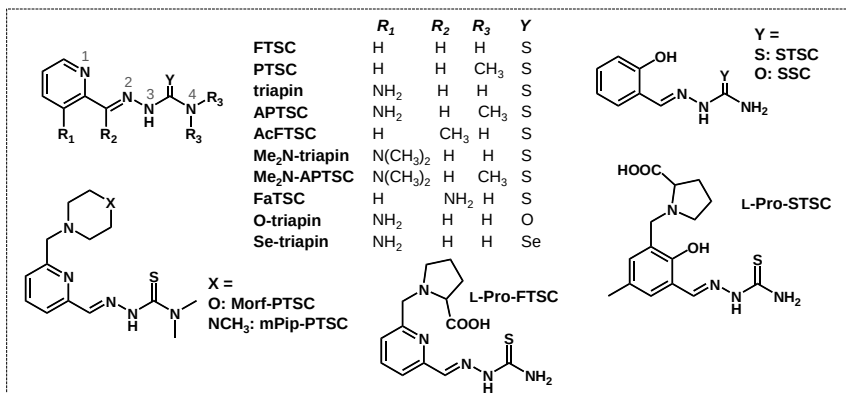
A klinikai vizsgálatokba került [trisz-(8-oxináto)gallium(III)] (KP46) és [trisz-maltoláto-gallium(III)] (GaM) komplexek szerkezetükben számos hasonlóságot, de farmakokinetikai viselkedésükben és hatásmechanizmusukban jelentős eltérést mutatnak. Ennek megértése céljából összehasonlítottuk vizes oldatbeli stabilitásukat és részletesen vizsgáltuk a humán szérum albuminnal és transferrinnel való kölcsönhatásukat. Az alábbi megállapításokat tettük:



3.2. Rámutatunk arra a meghatározott egyensúlyi állandók alapján, hogy az apo-transzferrin képes a KP46 és GaM komplexekből kiszorítani a ligandumot, de annak mértéke a kisebb stabilitású GaM esetében jóval nagyobb. Ugyanakkor a KP46 képes a HSA-hoz kötődni másodlagos kölcsönhatások révén az eredeti összetételét megtartva. Az egyensúlyi állandók segítségével modelleztük a két komplex vérérszumbeli eloszlását, és megállapítottuk, hogy a GaM komplex terápiás szempontból releváns koncentrációtartományában ($\leq 160 \mu\text{M}$) a transzferrinnek van döntő szerepe a fémion szállításában. A maltol fehérje általi kiszorítása $40 \mu\text{M}$ -nál kisebb koncentrációnál gyakorlatilag már teljesnek mondható, ami lehetővé teszi, hogy a komplexben lévő fémion a sejtbe a transzferrin-receptorokon keresztül jusson be. Míg a KP46 esetében a HSA szerepe a jelentős. Ehhez a fehérjéhez reverzibilisen kötődve a komplex a kiindulási formájában szállítódik a vérben, ami késleltetheti a keringésből való kiürülését, és felveti a komplex transzferrin-független sejtes felvételének lehetőségét.

4. Tioszemikarbazonok és komplexeik oldatkémiai jellemzése [P20-P34]

Számos különböző szerkezetű és koordinációs módú tioszemikarbazon proton disszociációs és többféle fémionnal való komplexképződési egyensúlyi folyamatait, valamint a komplexek oldatszerkezetét és redoxi tulajdonságait tanulmányoztuk, melyekre vonatkozóan rendkívül hiányos volt a szakirodalom. A megfelelő oldatszerkezeti és termodinamikai adatokból való adatbázis felépítése mellett azt vizsgáltuk, hogy van-e valamilyen összefüggés a különböző citotoxicitású tioszemikarbazonok hatása, a fémionok felé mutatott affinitásuk, és a képződő komplexeik redoxi tulajdonságai között.



4.1. Megállapítottuk, hogy a vizsgált tioszemikarbazonok oldatbeli stabilitását, $C=N^2$ kettős kötéshez kapcsolódó Z/E-izomerizációs és protonálódási egyensúlyait a szubsztituensek és az oldószer anyagi minősége jelentős mértékben befolyásolja. Az alapvázaz α -N-piridil-tioszemikarbazonok (pl. FTSC) poláris oldószerekben jellemzően az E-formában fordulnak elő, de az N-terminálisan dimetilezett származékoknál már a Z izomer jelenléte is jelentős. A pK_a értékek alapján az α -N-piridil-tioszemikarbazonok fiziológiás pH-n a semleges HL formájukban vannak jelen; vízdoldhatóságuk és így lipofilitásuk azonban a szubsztituensek és a kalkogénatom változtatásával jelentős mértékben finomhangolható.

4.2. Különböző módszerekkel (pH-potenciometria, UV-látható spektrofotometria, ESR spektroszkópia) végzett méréseink alapján a szalicilaldehid-tioszemikarbazonokkal (STSC és származékai) a réz(II)ion kizárólag mono-komplexeke képez, különböző protonáltsági állapotban ($[CuLH]^+$, $[CuL]$, $[CuL(OH)]^-$), melyekben a ligandum háromfogúként koordinálódik. Azonban az α -N-piridil-tioszemikarbazonokkal a ligandum feleslege mellett bisz- és kétmagvú réz(II)komplexe is képződnek. Megállapítottuk, hogy fiziológiás pH-n kiemelkedő a réz(II)komplexe stabilitása és az N-terminális dimetilezéssel tovább növelhető a stabilitás. Bár a stabilitási állandók meghatározása többnyire 30% (m/m) DMSO/H₂O oldószerelegyen történt a ligandumok vízben való korlátozott oldhatósága miatt, a párhuzamosan végzett vizes közegű mérések azt mutatták, hogy a DMSO jelenlétében a réz(II)komplexe képződése valamelyest kisebb mértékű, amit figyelembe kell venni a vizes oldatokra való extrapoláció során.

4.3. Rámutattunk arra, hogy az α -N-piridil-tioszemikarbazonok réz(II)komplexeinek L-glutination általi redukciójának sebességében jelentős különbség van az azonos koordinációs szféra ellenére. Minél nagyobb a réz(II)komplex stabilitása, annál lassabb ez a redoxi reakció. A rézionok felé kiemelkedő affinitást mutató N-terminálisan dimetilezett származékok (pl. APTSC, Me₂N-APTSC) ugyanakkor azok a ligandumok, melyek citotoxicitása nM-os tartományba esik, és rézkomplexeük aktivitása sokszor meg is haladja a ligandumét. Ezekben az esetekben azt feltételezzük, hogy az intracellulárisan képződő rézkomplexeeknek szerepe van a hatásmechanizmusban.

4.4. A tioszemikarbazonok a vas(II)- és vas(III)ionokkal mono- és bisz-komplexeke képeznek; fiziológiás pH-n mind a kétféle oxidációs állapotú vasionnal az $[FeL_2]$ összetételű bisz-komplexe a dominánsak. A ligandumok +2 és +3 töltésű vasionok felé mutatott affinitása alapvetően függ a koordinálódó donoratomoktól, pl. az (O⁻,N,S⁻) koordinációs módú ligandumok a vas(III)ionokat jobban kedvelik, mint az (N,N,S⁻) kötémódúak. A ligandumok citotoxicitása és a vaskomplexeik redoxi potenciálja között nem találtunk összefüggést, de megállapítottuk, hogy azok a ligandumok az aktívak, melyek vaskomplexeinek redoxi potenciálja jellemzően a +40 –

+160 mV tartományban van. Egyértelmű lineáris kapcsolatot találtunk az egyensúlyi állandók segítségével számított $p[\text{Fe(II)}]$ ($= -\lg[\text{Fe(II)}]$) értékek és kétféle humán rákos sejtvonalon (érzékeny és multidrog rezisztens humán méh szarkóma) mért $p\text{IC}_{50}$ értékek között. Megállapítottuk, hogy minél nagyobb a tioszemikarbazon vas(II)ionok felé mutatott affinitása, annál nagyobb a ligandum citoxoticitása, amennyiben a vaskomplexek redoxi potenciálja a feljebb megadott tartományba esik. Ez a megfigyelésünk összhangban van a tioszemikarbazonok ribonukleotid reduktáz enzim gátlásán alapuló hatásmechanizmusával. Ennek első lépése egy stabilis vas(II)komplex képződése, ugyanakkor ennek oxidációjával képződő vas(III)komplex stabilitásának is elegendően nagynek kell lennie ahhoz, hogy a komplex Fenton-típusú reakcióban részt tudjon venni.

4.5. A gallium(III)-tioszemikarbazon komplexek stabilitása jóval kisebb az analóg vas(III)komplexeihez képest, és a meghatározott stabilitási szorzatok egyértelmű lineáris korrelációt mutatnak a vas(III)komplexek megfelelő állandóival. Ez a kisebb stabilitás az oka annak, hogy a gallium(III)komplexek pH = 7,4-n a biológiai releváns koncentrációkban gyakorlatilag teljes mértékben disszociálnak, és így a komplexek citotoxicitása a ligandumokéval egyezik meg.

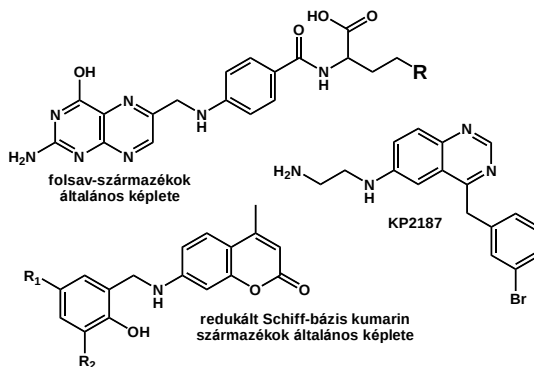
5. Nemfémes rákellenes vegyületek kölcsönhatása humán szérum albuminnal [P35-P37]

Rákellenes nemfémes vegyületek (epidermális növekedési faktor receptor gátlók, kumarin- és folsav-származékok) humán szérum albuminnal való kölcsönhatásának vizsgálatakor az adott vegyületcsaládon belül az egyes szerkezeti változtatások hatását tanulmányoztuk a farmakokinetikai viselkedést befolyásoló tulajdonságokra. Jellemeztük a vegyületek lipofilitását, meghatároztuk proton disszociációs állandóikat és az albuminnal való kölcsönhatásukat jellemző kötési állandóikat és kötési helyeiket. Elemeztük az alkalmazott kísérletes módszerek és számítások alkalmazhatóságát és korlátaikat.

5.1 Megállapítottuk, hogy a vizsgált redukált Schiff-bázis 7-amino-kumarin-származékok (melyekben dihalogeno- és nitro-szubsztituensek variálódhatnak) a HSA I. kötőhelyén viszonylag erősen kötődnek ($\lg K' = 5,7-7,5$), a kumarin-típusú warfarintól teljesen eltérő orientációval.

5.2. A választott folsav-származékok közepes erősséggel kötődnek az albuminhoz, a folsav esetén kettő, míg a másik három vizsgált vegyületnél (folsav-fenil-alanin, folsav-fenil-alanin-hidroxámsav, folsav-hidroxámsav) három a fehérjén maximálisan megkötődő kismolekulák száma.

5.3. Az EGFR inhibitorok (gefitinib, afatinib, erlotinib és egy velük rokon szerkezetű vegyület (KP2187), valamint osimertinib) szintén közepes erősségű kötődést mutatnak a HSA I. kötőhelyén ($\lg K' = 3,9-4,9$). A fehérjével való kölcsönhatásra a vegyületek saját emissziója is érzékeny, ami alapján számolt kötési állandó jó egyezést mutat a HSA saját emissziójának változásából számolttal. Bár a kötési állandók nem nagyok, a fiziológiásan releváns körülmények között, azaz a HSA nagy feleslege mellett, a kötődés mértéke igen jelentős mindegyik EGFR inhibitor esetében (~90%).



5.4. Rámutattunk arra, hogy a mért spektrumok felbontása, az elválasztási módszerekkel kapott képződési függvények illesztése megbízhatóan elvégezhető a fehérje-ligandum rendszereknél is numerikus eljárások segítségével (a fémion-ligandum rendszereknél használt eljárásokhoz hasonlóan), adekvátabb eredményt adva a szakirodalomban elterjedt linearizálási módszerekkel szemben.

Az eredmények várható alkalmazása

A fémtartalmú daganatellenes vegyületek fejlesztése fontos kutatási irányvonalat jelent, melynek célja a mellékhatások csökkentése és a jobb gyógyászati tulajdonságok elérése. Ugyanakkor a fémkomplexek klinikai vizsgálatokba csak ritkán és lassan jutnak el, mely gyakran a hatásmechanizmusra és az oldatbeli viselkedésre vonatkozó információk hiánya miatt van. A szerkezet-biológiai hatás összefüggések vizsgálatához a fémkomplexek esetén fontos ismerni azok vizes oldatbeli stabilitását és megjelenési formáját fiziológiás körülmények között (azaz vizes oldatban, $\text{pH} \sim 7,4$ -en, általában kisebb koncentrációban). Emellett a fémkomplexek endogén bioligandumokkal (pl. szérumfehérjék) való kölcsönhatásának minél szélesebb körű ismerete is szükséges, mert azok alapvetően befolyásolhatják a farmakokinetikai tulajdonságokat. Az általunk meghatározott – és a szakirodalomban először publikált –, *in vitro* fém-ligandum,

fémkomplex–fehérje kölcsönhatásokra vonatkozó termodinamikai adatok birtokában (matematikailag és kémiaiilag) modellezni tudjuk a biológiaiilag releváns koncentrációviszonyok és bioligandumok jelenlétében a fémkomplexek viselkedését. A szakirodalomban a vizsgált vegyületek körében nagyon hiányosak voltak korábban az erre vonatkozó ismeretek. Ilyen adatok viszont jelentősen segítik újabb, hatásosabb és megfelelőbb farmakokinetikai tulajdonságú vegyületek előállítását. A kapott eredményeink alapján több vegyületcsalád (tioszemikarbazonok, ruténium- és galliumkomplexek, félszendvics fémorganikus komplexek) esetén is sikerült olyan adatbázisokat felépíteni, melyek egymással összehasonlítható paramétereket fognak össze, mint pl. lipofilitás, pK_a értékek, fémkomplexek oldatbeli stabilitása, kristályszerkezeti adatok, redoxi potenciál értékek, fehérje kötési állandók és citotoxicitási adatok. Ezen termodinamikai, kinetikai és biológiai adatok korrelációs elemzése hozzájárul a rákellenes hatásban és mellékhatásokban megfigyelhető különbségek jobb megértéséhez, és így támogatja az ígéretes gyógyszermolekulák (pre)klinikai vizsgálatát.

Az értekezés alapját képező közlemények

[P1] O. Dömötör, C.G. Hartinger,* A.K. Bytzek, T. Kiss, B.K. Keppler, **É.A. Enyedy***
Characterization of the binding sites of the anticancer ruthenium(III) complexes KP1019 and KP1339 on human serum albumin via competition studies
JOURNAL OF BIOLOGICAL INORGANIC CHEMISTRY 18 (2013) 9–17.
IF: 3,164; Q1; doi: 10.1007/s00775-012-0944-6

[P2] O. Dömötör, A. Rathgeb, P.S. Kuhn, A. Popović-Bijelić,* G. Bačić, **É.A. Enyedy***, V.B. Arion*
Investigation of the binding of cis/trans-[MCl₄(1H-indazole)(NO)]⁻ (M = Ru, Os) complexes to human serum albumin
JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY 159 (2016) 37–44.
IF: 3,205; Q2; doi: 10.1016/j.jinorgbio.2016.02.003

[P3] A. Kurzweinhart, W. Kandoller, **É.A. Enyedy**, M. Novak, M.A. Jakupec, B.K. Keppler, C.G. Hartinger*
3-Hydroxyflavones vs. 3-hydroxyquinolinones: structure-activity relationships and stability studies on Ru^{II}(arene) anticancer complexes with biologically active ligands
DALTON TRANSACTIONS 42 (2013) 6193–6202.
IF: 4,097; D1; doi: 10.1039/c2dt32206d

[P4] **É.A. Enyedy***, G.M. Bognár, T. Kiss, M. Hanif, C.G. Hartinger*
Solution equilibrium studies on anticancer ruthenium(II)- η^6 -p-cymene complexes of 3-hydroxy-2(1H)-pyridones
JOURNAL OF ORGANOMETALLIC CHEMISTRY 734 (2013) 38–44.
IF: 2,302; Q2; doi:10.1016/j.jorganchem.2012.10.042

[P5] **É.A. Enyedy**, É. Sija, T. Jakusch*, C.G. Hartinger, W. Kandoller, B.K. Keppler, T. Kiss*
Solution equilibria of anticancer ruthenium(II)-(η^6 -p-cymene)-hydroxy(thio)pyr(id)one complexes: impact of sulfur vs. oxygen donor systems on the speciation and bioactivity
JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY 127 (2013) 161–168.
IF: 3,274; Q1; doi: 10.1016/j.jinorgbio.2013.05.002

[P6] É. Sija, C.G. Hartinger, B.K. Keppler, T. Kiss, **É.A. Enyedy***
Solution equilibrium studies of anticancer ruthenium(II)- η^6 -p-cymene complexes of pyridinecarboxylic acids
POLYHEDRON 67 (2014) 51–58.
IF: 2,011; Q2; doi: 10.1016/j.poly.2013.08.057

- [P7] O. Dömötör, S. Aicher, M. Schmidlehner, M.S. Novak, A. Roller, M.A. Jakupec, W. Kandiolle, C.G. Hartinger, B.K. Keppler, **É.A. Enyedy***
Antitumor pentamethylcyclopentadienyl rhodium complexes of maltol and allomaltol: synthesis, solution speciation and bioactivity
JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY 134 (2014) 57–65.
IF: 3,444; Q1; doi: 10.1016/j.jinorgbio.2014.01.020
- [P8] **É.A. Enyedy***, O. Dömötör, C.M. Hackl, A. Roller, M.S. Novak, M.A. Jakupec, B.K. Keppler, W. Kandiolle
Solution equilibria and antitumor activity of pentamethylcyclopentadienyl rhodium complexes of picolinic acid and deferiprone
JOURNAL OF COORDINATION CHEMISTRY 68 (2015) 1583–1601.
IF: 1,756; Q2; doi:10.1080/00958972.2015.1023195
- [P9] **É.A. Enyedy***, J.P. Mészáros, O. Dömötör, C.M. Hackl, A. Roller, B.K. Keppler, W. Kandiolle
Comparative solution equilibrium studies on pentamethylcyclopentadienyl rhodium complexes of 2,2'-bipyridine and ethylenediamine and their interaction with human serum albumin
JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY 152 (2015) 93–103.
IF: 3,205; Q1; doi: 10.1016/j.jinorgbio.2015.08.025
- [P10] G. Nogueira, O. Dömötör, A. Pilon, M.P. Robalo, F. Avecilla, M. H. Garcia, **É.A. Enyedy***, A. Valente*
(η^6 -2-Phenoxyethanol) ruthenium(II)-complexes of 2,2'-bipyridine and its derivatives: solution speciation and kinetic behavior
JOURNAL OF ORGANOMETALLIC CHEMISTRY 820 (2016) 20–29.
IF: 2,184; Q1; doi: 10.1016/j.jorganchem.2016.07.017
- [P11] C.M. Hackl, M.S. Legina, V. Pichler, M. Schmidlehner, A. Roller, O. Dömötör, **E.A. Enyedy**, M.A. Jakupec, W. Kandiolle,* B.K. Keppler
Thiomaltol-based organometallic complexes with 1-methylimidazole as leaving group: synthesis, stability and biological behavior
CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL 22 (2016) 17269–17281.
IF: 5,317; D1; doi: 10.1002/chem.201603206
- [P12] O. Dömötör, V.F.S. Pape, N.V. May, G. Szakács, **É.A. Enyedy***
Comparative solution equilibrium studies of antitumor ruthenium(η^6 -p-cymene) and rhodium(η^5 -C₅Me₅) complexes of 8-hydroxyquinolines
DALTON TRANSACTIONS 46 (2017) 4382–4396.
IF: 4,099; Q1; doi: 10.1039/C7DT00439G

[P13] O. Dömötör, C. M. Hackl, K. Bali, A. Roller, M. Hejl, M.A. Jakupec, B.K. Keppler, W. Kandioller, **É.A. Enyedy***

Comparative equilibrium and structural studies of new pentamethylcyclopentadienyl rhodium complexes bearing (O,N) donor bidentate ligands

JOURNAL OF ORGANOMETALLIC CHEMISTRY 846 (2017) 287–295.

IF: 1,946; Q1; doi: 10.1016/j.jorganchem.2017.06.027

[P14] J.M. Poljarević, T.G. Gál, N.V. May, G. Spengler, O. Dömötör, A.R. Savić, S. Grgurić-Šipka, **É.A. Enyedy***

Comparative solution equilibrium and structural studies of half-sandwich ruthenium(II)(η^6 -toluene) complexes of picolinate derivatives

JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY 181 (2018) 74–85.

IF: 3,063; Q2; DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2017.12.017

[P15] J.P. Mészáros, O. Dömötör, C.M. Hackl, A. Roller, B.K. Keppler, W. Kandioller, **É.A. Enyedy***

Structural and solution equilibrium studies on half-sandwich organorhodium complexes of (N,N) donor bidentate ligands

NEW JOURNAL OF CHEMISTRY 42 (2018) 11174–11184.

IF: 3,201; Q1; DOI: 10.1039/C8NJ01681J

[P16] J.P. Mészáros, J.M. Poljarević, G.T. Gál, N.V. May, G. Spengler, **É.A. Enyedy***
Comparative solution and structural studies of half-sandwich rhodium and ruthenium complexes bearing curcumin and acetylacetone

JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY 195 (2019) 91–100.

IF: 3,063; Q2; DOI: 10.1016/J.JINORGBIO.2019.02.015

[P17] **É.A. Enyedy***, O. Dömötör, E. Varga, T. Kiss, R. Trondl, C.G. Hartinger, B.K. Keppler

Comparative solution equilibrium studies of anticancer gallium(III) complexes of 8-hydroxyquinoline and hydroxy(thio)pyrone ligands

JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY 117 (2012) 189–197.

IF: 3,197; Q2; doi: 10.1016/j.jinorgbio.2012.08.005

[P18] Dömötör O., Bali K., Hetényi A., **Enyedy É.A.***

Rákellenes gallium(III)komplexek oldategyensúlyi jellemzése és szérumfehérjékkel való kölcsönhatásuk vizsgálata

MAGYAR KÉMIAI FOLYÓIRAT 120 (2014) 127–131. ISSN: 1418-9933

- [P19] **É.A. Enyedy***, O. Dömötör, K. Bali, A. Hetényi, T. Tuccinardi, B.K. Keppler
Interaction of the anticancer gallium(III) complexes of 8-hydroxyquinoline and maltol with human serum proteins
JOURNAL OF BIOLOGICAL INORGANIC CHEMISTRY 20 (2015) 77–88.
IF: 2,495; Q1; doi: 10.1007/s00775-014-1211-9
- [P20] **É. A. Enyedy***, N.V. Nagy, É. Zsigó, C.R. Kowol*, V.B. Arion, B.K. Keppler, T. Kiss
Comparative solution equilibrium study of the interaction of copper(II), iron(II) and zinc(II) with Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone) and related ligands
EUROPEAN JOURNAL OF INORGANIC CHEMISTRY 2010 (2010) 1717–1728.
IF: 2,909; Q1; doi: 10.1002/ejic.200901174
- [P21] **É.A. Enyedy***, M.F. Primik, C.R. Kowol, V.B. Arion, T. Kiss, B.K. Keppler
Interaction of Triapine and related thiosemicarbazones with iron(III)/(II) and gallium(III): a comparative solution equilibrium study
DALTON TRANSACTIONS 40 (2011) 5895–5905.
IF: 3,838; Q1; doi: 10.1039/C0DT01835J
- [P22] **É.A. Enyedy***, É. Zsigó, N.V. Nagy, C.R. Kowol, A. Roller, B.K. Keppler, T. Kiss
Complex formation ability of salicylaldehyde thiosemicarbazone towards Zn^{II} , Cu^{II} , Fe^{II} , Fe^{III} and Ga^{III} ions
EUROPEAN JOURNAL OF INORGANIC CHEMISTRY 2012 (2012) 4036–4047.
IF: 3,120; Q1; doi: 10.1002/ejic.201200360
- [P23] M.N.M. Milunovic, **É.A. Enyedy***, N.V. Nagy, T. Kiss, R. Trondl, M.A. Jakupec, B.K. Keppler, R. Krachler, G. Novitchi, V.B. Arion*
L- and D-proline thiosemicarbazone conjugates: coordination behavior in solution, and the effect of copper(II) coordination on their antiproliferative activity
INORGANIC CHEMISTRY 51 (2012) 9309–9321.
IF: 4,593; D1; doi: 10.1021/ic300967j
- [P24] F. Bacher, **É.A. Enyedy***, N.V. Nagy, A. Rockenbauer, G.M. Bognár, R. Trondl, M.S. Novak, E. Klapproth, T. Kiss, V.B. Arion*
Copper(II) complexes with highly water-soluble L- and D-proline thiosemicarbazone conjugates as potential inhibitors of Topoisomerase IIa
INORGANIC CHEMISTRY 52 (2013) 8895–8908.
IF: 4,794; D1; doi: 10.1021/ic401079w

[P25] **É.A. Enyedy***, G.M. Bognár, N.V. Nagy, T. Jakusch, T. Kiss, D. Gambino
Solution speciation of potential anticancer metal complexes of salicylaldehyde semicarbazone and its bromo derivative

POLYHEDRON 67 (2014) 242–252.

IF: 2,011; Q2; doi: 10.1016/j.poly.2013.08.053

[P26] F. Bacher, O. Dömötör, M. Kaltenbrunner, M. Mojović, A. Popović-Bijelić, A. Gräslund, A. Ozarowski, L. Filipovic, S. Radulović, **É.A. Enyedy,*** V.B. Arion*
Effects of terminal dimethylation and metal coordination of proline-2-formylpyridine thiosemicarbazone hybrids on lipophilicity, anti-proliferative activity and hR2 RNR inhibition

INORGANIC CHEMISTRY 53 (2014) 12595–12609.

IF: 4,762; D1; doi: 10.1021/ic502239u

[P27] F. Bacher, O. Dömötör, A. Chugunova, N.V. Nagy, L. Filipović, S. Radulović, **É.A. Enyedy,*** V.B. Arion*

Strong effect of copper(II) coordination on antiproliferative activity of thiosemicarbazone-piperazine and thiosemicarbazone-morpholine hybrids

DALTON TRANSACTIONS 44 (2015) 9071–9090.

IF: 4,177; Q1; doi: 10.1039/C5DT01076D

[P28] C.R. Kowol*, N.V. Nagy, T. Jakusch, A. Roller, P. Heffeter, B.K. Keppler, **É.A. Enyedy***

Vanadium(IV/V) complexes of Triapine and related thiosemicarbazones: synthesis, solution equilibrium and bioactivity

JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY 152 (2015) 62–73.

IF: 3,205; Q1; doi: 10.1016/j.jinorgbio.2015.08.023

[P29] C.R. Kowol*, W. Miklos, S. Pfaff, S. Hager, S. Kallus, K. Pelivan, M. Kubanik, **É.A. Enyedy**, W. Berger, P. Heffeter,* B.K. Keppler

Impact of stepwise NH₂-methylation of Triapine on the physico-chemical properties, anticancer activity, and resistance circumvention

JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 59 (2016) 6739–6752.

IF: 6,259; D1; doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00342

[P30] **Enyedy É.A.***

Rákellenes tiószemikarbazonok és fémkomplexeik: a stabilitás és a biológiai aktivitás kapcsolata

MAGYAR KÉMIAI FOLYÓIRAT 123 (2017) 48–55. ISSN: 1418-9933

[P31] F. Bacher, O. Dömötör, **É.A. Enyedy***, L. Filipović, S. Radulović, G.S. Smith, V.B. Arion*

Complex formation reactions of gallium(III) and iron(III/II) with L-proline-thiosemicarbazone hybrids: a comparative study

INORGANICA CHIMICA ACTA 455 (2017) 505–513.

IF: 2,002; Q2; doi: 10.1016/j.ica.2016.06.044

[P32] O. Dömötör, N.V. May, K. Pelivan, T. Kiss, B.K. Keppler, C.R. Kowol, **É.A. Enyedy***

A comparative study of α -N-pyridyl thiosemicarbazones: spectroscopic properties, solution stability and copper(II) complexation

INORGANICA CHIMICA ACTA 472 (2018) 264–275.

IF: 2,264; Q2; doi: 10.1016/j.ica.2017.07.001

[P33] S. Kallus, L. Uhlik, S. van Schoonhoven, K. Pelivan, W. Berger, **É.A. Enyedy**, T. Hofmann, P. Heffeter*, C.R. Kowol*, B.K. Keppler

Synthesis and biological evaluation of biotin-conjugated anticancer thiosemicarbazones and their iron(III) and copper(II) complexes

JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY 190 (2019) 85–97.

IF: 3,063; Q2; doi: 10.1016/J.JINORGBIO.2018.10.006

[P34] P. Heffeter*, V.F.S. Pape, **E.A. Enyedy**, B.K. Keppler, G. Szakacs, C.R. Kowol*

Anticancer thiosemicarbazones: chemical properties, interaction with iron metabolism, and resistance development

ANTIOXIDANT & REDOX SIGNALING 30 (2019) 1062–1082.

IF: 6,337; D1; doi: 10.1089/ars.2017.7487

[P35] **É.A. Enyedy***, E. Farkas, O. Dömötör, M.A. Santos

Interaction of folic acid and some matrix metalloproteinase (MMP) inhibitor folate- γ -hydroxamate derivatives with Zn(II) and human serum albumin

JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY 105 (2011) 444–453.

IF: 3,354; Q1; doi: 10.1016/j.jinorgbio.2010.12.00

[P36] O. Dömötör, T. Tuccinardi, D. Karcz, M. Walsh, B.S. Creaven, **É.A. Enyedy***

Interaction of anticancer reduced Schiff base coumarin derivatives with human serum albumin investigated by fluorescence quenching and molecular modeling

BIOORGANIC CHEMISTRY 52 (2014) 16–23.

IF: 2,152; Q2; doi: 10.1016/j.bioorg.2013.10.003

[P37] O. Dömötör, K. Pelivan, A. Borics, B.K. Keppler, C.R. Kowol*, **É.A. Enyedy***
Comparative studies on the human serum albumin binding of the clinically approved EGFR inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib and the investigational inhibitor KP2187
JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS 154 (2018) 321–331.
IF: 2,831; Q1; doi: 10.1016/j.jpba.2018.03.011

Az értekezés anyagából nemzetközi konferenciákon bemutatott előadások

10. **É.A. Enyedy** (plenáris előadás, meghívott előadó); *Interactions of metallodrugs with serum proteins via the example of antitumor organorhodium and gallium complexes*; Chemistry towards Biology (CTB9), 2018.09.24-27., Budapest
9. **É.A. Enyedy**, N.V. May, P. Heffeter, V.F.S. Pape, G. Szakács, B.K. Keppler, C.R. Kowol ('keynote' előadás, meghívott előadó); *Comparative solution studies on complexation of antitumor thiosemicarbazones with copper(II) and iron(II/III): relationship between stability and cytotoxicity*; 35th International Conference on Solution Chemistry, 2018.08.26-30., Szeged
8. Orsolya Dömötör, Christian R. Kowol, Bernhard K. Keppler, Attila Borics, **Éva A. Enyedy**; *Solution chemistry studies of hypoxia-activated cobalt complexes of EGFR inhibitors and their interaction with human serum albumin*; 35th International Conference on Solution Chemistry, 2018.08.26-30., Szeged
7. **É.A. Enyedy**, J.M. Poljarevic, O. Dömötör, J.P. Mészáros, N.V. May, I. Szatmári, F. Fülöp, G. Spengler; *Comparative solution equilibrium studies on various antitumor half-sandwich organometallic complexes of 2-picolinates and 8-quinolinols*; ISMEC2018, International Symposium on Metal Complexes, 2018.06.3-7., Firenze, Olaszország
6. **J.P. Mészáros**, O. Dömötör, C.M. Hackl, A. Roller, W. Kandioller, B.K. Keppler, **É.A. Enyedy**; *Half-sandwich rhodium(III) complexes formed with (N,N) ligands: structural characterization and solution chemistry*; XXVI. International Conference on Coordination and Bioinorganic Chemistry, 2017.06.4-9., Smolenice, Szlovákia
5. **É.A. Enyedy**, O. Dömötör, J.P. Mészáros, C.M. Hackl, M.A. Jakupec, W. Kandioller, B.K. Keppler; *Comparative solution speciation study on antitumor Rh(III)(η^5 -C₅Me₅) complexes*; 13th European Biological Inorganic Chemistry Conference, 2016.08.28-09.01. Budapest
4. **O. Dömötör**, K. Bali, J.P. Mészáros, C.M. Hackl, W. Kandioller, B.K. Keppler, **É.A. Enyedy**; *Complexes of Rh(III)(η^5 -Cp*) with (N,O) and (N,N)-donor bidentate ligands: solution equilibrium and interaction with human serum albumin*; XXV. International Conference on Coordination and Bioinorganic Chemistry (ICCBIC); 2015.05.31-06.05. Smolenice, Szlovákia
3. **É.A. Enyedy**, C.R. Kowol, N.V. Nagy, G.M. Bognár, T. Kiss, V.B. Arion, B.K. Keppler ('keynote' előadás, meghívott előadó); *Comparative solution equilibrium study of anticancer copper complexes of chalcogensemicarbazones*; XII International Symposium on Inorganic Biochemistry, Collaboration and Beyond, 2013.08.28-09.01., Wrocław, Lengyelország
2. **Éva A. Enyedy**, C.R. Kowol, N.V. Nagy, É. Zsigó, T. Jakusch, V.B. Arion, B.K. Keppler, T. Kiss; *Metal complexes of the antitumor drug Triapine and related thiosemicarbazones*; International Symposium on Metal Complexes (ISMEC2012), 2012.06.18-22. Lisszabon, Portugália

1. **É.A. Enyedy**, C.R. Kowol, É. Zsigó, T. Jakusch, N.V. Nagy, M.F. Primik, V.B. Arion, B.K. Keppler, T. Kiss; *Interaction of Triapine and related thiosemicarbazones with various metal ions: comparative solution equilibrium studies*; 4th European Conference on Chemistry for Life Sciences, 2011.08.31-09.3., Budapest, Magyarország

Az értekezés témaköréhez kapcsolódó további fontosabb publikációk (2002-től)
(PhD fokozatszerzés óta)

[TP1] A.I. Tomaz*, T. Jakusch, T.S. Morais, F. Marques, R.F.M. de Almeida, F. Mendes, **E.A. Enyedy**, I. Santos, J. Costa Pessoa, T. Kiss, M.H. Garcia
[Ru^{II}(η^5 -C₅H₅)(bipy)(PPh₃)]⁺, a promising large spectrum antitumor agent: cytotoxic activity and interaction with human serum albumin
JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY 117 (2012) 262–269.
IF: 3,197; Q2; doi: 10.1016/j.jinorgbio.2012.06.016

[TP2] V. Pichler, J. Mayr, P. Heffeter, * O. Dömötör, **É.A. Enyedy**, G. Hermann, D. Groza, G. Köllensperger, M. Galanksi, W. Berger, B.K. Keppler, C.R. Kowol*
Maleimide-functionalised platinum(IV) complexes as synthetic platform for targeted drug delivery
CHEMICAL COMMUNICATIONS 49 (2013) 2249–2251.
IF: 6,718; D1; doi: 10.1039/c3cc39258a

[TP3] A. Rathgeb, A. Böhm, M.S. Novak, A. Gavriluta, O. Dömötör, J.B. Tommasino, **É.A. Enyedy**, S. Shova, S. Meier, M.A. Jakupc, D. Luneau, * V.B. Arion*
Ruthenium-nitrosyl complexes with glycine, L-alanine, L-valine, L-proline, D-proline, L-serine, L-threonine and L-tyrosine: synthesis, X-ray diffraction structures, spectroscopic and electrochemical properties and antiproliferative activity
INORGANIC CHEMISTRY 53 (2014) 2718–2729.
IF: 4,762; D1; doi: 10.1021/ic4031359

[TP4] R. Trondl, L.S. Flocke, C.R. Kowol, P. Heffeter, U. Jungwirth, G.E. Mair, R. Steinborn, **É.A. Enyedy**, M.A. Jakupc, * W. Berger, B.K. Keppler
Triapine and a more potent dimethyl derivative induce ER stress in cancer cells
MOLECULAR PHARMACOLOGY 85 (2014) 451–459.
IF: 4,128; D1; doi: 10.1124/mol.113.090605

[TP5] V.F.S. Pape, D. Türk, P. Szabó, M. Wiese, **E.A. Enyedy***, G. Szakács*
Synthesis and characterization of the anticancer and metal binding properties of novel pyrimidinylhydrazone derivatives
JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY 144 (2015) 18–30.
IF: 3,205; Q1; doi: 10.1016/j.jinorgbio.2014.12.015

[TP6] A. Dobrova, S. Platzer, F. Bacher, M.N.M. Milunovic, A. Dobrov, G. Spengler, **É.A. Enyedy**, G. Novitchi, Vladimir B. Arion*

Structure-antiproliferative activity studies on L-proline- and homoproline-4-N-pyrrolidine-3-thiosemicarbazone hybrids and their nickel(II), palladium(II) and copper(II) complexes

DALTON TRANSACTIONS 45 (2016) 13427–13439.

IF: 4,029; Q1; doi: 10.1039/C6DT02784A

[TP7] T. Kiss*, **É.A. Enyedy**, T. Jakusch

Development of application of speciation in chemistry

COORDINATION CHEMISTRY REVIEWS 352 (2017) 401–423.

IF: 13,324; D1; doi: 10.1016/j.ccr.2016.12.016

[TP8] A. Sîrbu, O. Palamarcu, M.V. Babak*, J.M. Lim, K. Ohui, **E.A. Enyedy**, S. Shova, D. Darvasiová, P. Raptă, W.H. Ang*, V.B. Arion*

Copper(II) thiosemicarbazone complexes induce marked ROS accumulation and promote nrf2-mediated antioxidant response in highly resistant breast cancer cells

DALTON TRANSACTIONS 46 (2017) 3833–3847.

IF: 4,099; Q1; doi: 10.1039/C7DT00283A

[TP9] O. Dömötör, R.F.M. de Almeida, L. Côrte-Real, C.P. Matos, F. Marques, A. Matos, C. Real, T. Kiss, **É.A. Enyedy**, M.H. Garcia, A.I. Tomaz*

Studies on the mechanism of action of anti-tumor bis(aminophenolate) ruthenium(III) complexes

JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY 168 (2017) 27–37.

IF: 3,063; Q2; doi: 10.1016/j.jinorgbio.2016.12.008

[TP10] T. Jakusch*, K. Kozma, **É.A. Enyedy**, N.V. May, A. Roller, C.R. Kowol, B.K. Keppler, T. Kiss*

Complexes of pyridoxal thiosemicarbazones formed with vanadium(IV/V) and copper(II): solution equilibrium and structure

INORGANICA CHIMICA ACTA 472 (2018) 243–253.

IF: 2,264; Q2; doi: 10.1016/j.ica.2017.08.018

[TP11] E. Orlowska, M.V. Babak, O. Dömötör, **E.A. Enyedy**, P. Raptă, M. Zalibera, L. Bučinský, M. Malček, C. Govind, V. Karunakaran, Y. Chouthury S. Farid, T. McDonnell, D. Luneau, D. Schaniel, W.H. Ang, V.B. Arion*

NO Releasing and Anticancer Properties of Octahedral Ruthenium-Nitrosyl Complexes with Equatorial 1H-indazole Ligands

INORGANIC CHEMISTRY 57 (2018) 10702–10717.

IF: 4,700; D1; doi: 10.1021/acs.inorgchem.8b01341

[TP12] V.F.S. Pape, N.V. May, G.T. Gál, I. Szatmári, F. Szeri, F. Fülöp, G. Szakács*, **É.A. Enyedy***

Impact of copper and iron binding properties on the anticancer activity of 8-hydroxyquinoline derived Mannich bases

DALTON TRANSACTIONS 47 (2018) 17032–17045.

IF: 4,099; Q1; doi: 10.1039/C8DT03088J

[TP13] T. Kiss*, **É.A. Enyedy**, T. Jakusch, O. Dömötör

Speciation of metal complexes of medicinal interest: relationship between solution equilibria and pharmaceutical properties

CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY 26 (2019) 580–606.

IF: 3,469; Q2; doi: 10.2174/0929867325666180307113435

[TP14] O. Palamarcu, M.N.M. Milunovic,* A. Sirbu, E. Stratulat, A. Pui, N. Gligorijevic, S.

Radulovic, J. Kožisek, D. Darvasiova, P. Rapt, **E.A. Enyedy**, G. Novitchi, S. Shova, V.B. Arion*
Investigation of the cytotoxic potential of methyl imidazole-derived thiosemicarbazones and their copper(II) complexes with dichloroacetate as co-ligand

NEW JOURNAL OF CHEMISTRY 43 (2019) 1340–1357.

IF: 3,469; Q1; doi: 10.1039/C8NJ04041A

[TP15] K. Ohui, E. Afanasenko, F. Bacher, R.L.X. Ting, A. Zafar, N. Blanco-Cabra, E. Torrents, O. Dömötör, N.V. May, D. Darvasiova, **É.A. Enyedy**, A. Popović-Bijelić, J. Reynisson, P. Rapt, M.V. Babak, G. Pastorin, V.B. Arion*

New Water-Soluble Copper(II) Complexes with Morpholine-Thiosemicarbazone Hybrids: Insights into the Anticancer and Antibacterial Mode of Action

JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 62 (2019) 512–530.

IF: 6,253; D1; doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b01031

[TP16] **É.A. Enyedy**,* J.P. Mészáros, G. Spengler, M. Hanif, C.G. Hartinger*

Comparative solution studies of cancer-related gallium(III) and iron(III) complexes of 3-hydroxy-2(1H)-pyridinones

POLYHEDRON (2019) nyomdában

IF: 2,067; Q2; doi: 10.1016/j.poly.2019.04.010

[TP17] **É.A. Enyedy***, L. Horváth, A. Hetényi, T. Tuccinardi, C.G. Hartinger, B.K. Keppler, T. Kiss*

Interactions of the carrier ligands of antidiabetic metal complexes with human serum albumin: a combined spectroscopic and separation approach with molecular modeling studies

BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY 19 (2011) 4202–4210.

IF: 2,921; Q1; doi: 10.1016/j.bmc.2011.05.063

[TP18] T. Żolek, **É.A. Enyedy**, K. Ostrowska, V. Pósa, D. Maciejewska*

Drug likeness predictions of 5-hydroxy-substituted coumarins with high affinity to 5-HT1A and 5-HT2A receptors

EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES 115 (2018) 25–36.

IF: 3,466; D1; doi: 10.1016/j.ejps.2018.01.011

[TP19] T. Żolek*, O. Dömötör, K. Ostrowska, **É.A. Enyedy**, D. Maciejewska*

Evaluation of blood-brain barrier penetration and examination of binding to human serum albumin of 7-O-arylpiperazinylicoumarins as potential antipsychotic agents

BIOORGANIC CHEMISTRY 84 (2019) 211–225.

IF: 3,929; Q2; doi: 10.1016/j.bioorg.2018.11.034

[TP20] T. Kiss*, T. Jakusch, D. Hollender, Á. Dörnyei, **É.A. Enyedy**, J. Costa Pessoa, H. Sakurai, A. Sanz-Medel

Biospeciation of antidiabetic VO(IV) complexes

COORDINATION CHEMISTRY REVIEWS 252 (2008) 1153–1162.

IF: 10,570; D1; doi: 10.1016/j.ccr.2007.09.011

[TP21] T. Kiss*, T. Jakusch, D. Hollender, **É.A. Enyedy***, L. Horváth

Comparative studies on the biospeciation of antidiabetic VO(IV) and Zn(II) complexes

JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY 103 (2009) 527–535.

IF: 3,252; Q1; doi: 10.1016/j.jinorgbio.2008.11.006

[TP22] A.K. Bytzek, **É.A. Enyedy***, T. Kiss, B.K. Keppler, C.G. Hartinger*

Biodistribution of antidiabetic Zn(II) complexes in human serum and in vitro protein binding studies by means of CZE–ICP–MS

ELECTROPHORESIS 30 (2009) 4075–4082.

IF: 3,077; Q1; doi: 10.1002/elps.200900212

[TP23] **É.A. Enyedy***, D. Hollender, T. Kiss

Lipophilicity of kinetically labile metal complexes through the example of antidiabetic Zn(II) and VO(IV) compounds

JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS 54 (2011) 1073–1081.

IF: 2,967; D1; doi: 10.1016/j.jpba.2010.12.025

[TP24] T. Kiss,* T. Jakusch, B. Gyurcsik, A. Lakatos, **É.A. Enyedy**, É. Sija

Application of modeling calculations in the description of metal ion distribution of bioactive compounds in biological systems

COORDINATION CHEMISTRY REVIEWS 256 (2012) 125–132.

IF: 11,016; D1; doi: 10.1016/j.ccr.2011.07.014

Tudományometriai adatok

	Tudományos közlemények	A tud. fokozat megszerzése óta*	Összesen
1.0.	Összes közlemények száma	91	97
1.1.	Közlemények nemzetközi folyóiratban	81	87
	ebből első vagy levelezőszerzőként	40	41
	egy-szerzős közlemény	-	-
1.2.	Közlemények magyar nyelvű folyóiratban	2	2
	ebből első vagy levelezőszerzőként	1	1
	egy-szerzős közlemény	1	1
1.3.	Kongresszusi kiadványban (proceedings: teljes munka, nem rövid kivonat)	-	-
1.4.	Összefoglaló közlemények	8	8
	nemzetközi folyóiratban megjelent	5	5
	magyar nyelvű folyóiratban megjelent	2	2
	felsőoktatási tankönyv	1	1

További adatok	
Összes dolgozatának idézettsége, önhivatkozás nélkül**	1324
Közleményeinek összesített impakt faktora	317,3
a pályázóra jutó frakcionált dolgozatszám	14,3
a pályázóra jutó frakcionált hatás	48,2
a pályázóra jutó frakcionált idézettség	227,4
Hirsch index	25
A legmagasabb impakt faktorra rendelkező 5 közlemény összes impakt faktora	49,3
Az 5 legmagasabb független idézettségű közlemény idézettsége	337
A pályázó által minősítésre kiválasztott dolgozatok száma	20
azok összesített impakt faktora	83,86
azok összes idézettsége	378
ebből a pályázóra jutó frakcionált dolgozatszám	3,64
ebből a pályázóra jutó frakcionált hatás	16,50
ebből a pályázóra jutó frakcionált idézettség	60,71

* 2002 után (Ph.D. 2002).

** Az idéző és az idézett műnek nincs közös szerzője.

Szeged, 2019.06.03.