

Vélemény

Enyedy Éva Anna „Rákellenes fémkomplexek oldatkémiaja és farmakokinetikai viselkedésüket befolyásoló tulajdonságaik” című MTA doktori értekezéséről.

A doktori dolgozatban összefoglalt kutatások gyógyszerkémiailag szempontból fontos kérdésekre keresik a választ. A különböző rákellenes fémkomplexek oldatban mutatott viselkedése, disszociációs és ligandumcsere folyamatai, humán szérumfehérjékhez történő kötődése befolyásolhatja az antitumor hatás mértékét, vagy a vegyületek sejtbeli koncentrációjának alakulását. Így az eredmények jó alapot adhatnak a hatékonysággal kapcsolatos tapasztalatok magyarázatához, valamint új hatóanyagok fejlesztéséhez. A vizsgált fémkomplexek mind a központi fémion, mind a ligandumok tekintetében nagy változatosságot mutatnak. Az utolsó fejezet, mely fémet nem tartalmazó kismolekulák és szérum albumin kölcsönhatásával foglalkozik, kicsit eltér az előzőektől, mégis jól illeszkedik a dolgozat témájához, hiszen az előző fejezetekben ismertetett mérési módszerekkel kapott eredmények alapján szintén rákellenes vegyületek farmakokinetikai viselkedésének magyarázatához nyújthat támpontot.

A kísérletek eredményei számos kémiai illetve farmakológiai szempontból jelentős kérdésre választ adnak. Különösen fontosnak tartom a különböző módszerek gondos összevetését és az alkalmazhatósági korlátok felderítését (pl. a Ru-indazol komplexek esetén), a klinikai tapasztalatok magyarázata kapcsán elért eredményeket (pl. a hiperbilirubinémiában szenvedő betegek rossz válaszreakciója a KP1019 kezelésre), vagy a kloridion-affinitásnak a röntgenszerkezet alapján történő becslésére kidolgozott módszert, elsősorban a kloridion-affinitás és biológiai aktivitás között korábban feltárt összefüggés miatt.

A kutatás eredményességét nagyban elősegítette a kiterjedt nemzetközi együttműködés. Az értekezés alapját 37, döntő többségében nemzetközi folyóiratban megjelent közlemény képezi, melyek közül a jelölt 31 esetben levelező szerző, 10 közleménynek első, egy továbbiak egyetlen szerzője.

A dolgozat logikus felépítésű, tömör, de jól érthető. Elvértve akad csak gépelési vagy megfogalmazásbeli hiba, ezek egyike sem értelemszavaró. (Néhány ilyen apró kifogás: az mPip-PTSC nem tartalmaz piperidin- (88. oldal), az osimetrinib pedig piridingyűrűt (113. oldal).: Nem szerencsés a „C=N² kötésük felnyílhat” kifejezés a 86. oldalon, hiszen itt

valójában hidrolízisről van szó, a „felnyílik” kifejezés inkább egy gyűrű megszűnésére utalna.)

Az irodalmi áttekintés 27 oldalon foglalja össze a témához kapcsolódó megelőző ismereteket. A hivatkozott 231 közlemény alapján mind a kiindulópontként szolgáló komplexek biológiai hatásosságát, mind az oldatkémiai vizsgálatok során elért korábbi eredményeket megfelelő alapossggal mutatja be a szerző.

Az „Eredmények és következtetések” fejezet óriási mennyiségű mérési adatra alapozva taglalja különböző körülmények között a komplexek tulajdonságait, külön hangsúlyt fektetve a fiziológiás viszonyokhoz hasonló paraméterek mellett történt vizsgálatokra. A kísérletek megtervezése rendkívül átgondolt, a bizonyítás többféle mérési módszer eredményeinek összevetésével történik. A táblázatokban és ábrákon bemutatott adatok jól alátámasztják a szöveges értékelést.

Az eredmények bemutatásával kapcsolatban megfogalmazott észrevételeim és kérdéseim a következők.

- 1.) Számomra több helyen zavaró volt, hogy a ligandumot is tartalmazó akvakomplexekben a H_2O nincs jelölve (pl. az 50. ábrához tartozó szövegben a 89. oldalon $[\text{Cu}(\text{LH})]^+$ és $[\text{CuL}]$), a hidroxido-komplexekben az OH^- viszont igen ($[\text{CuL}(\text{OH})]^-$). Számomra ez inkább azt sugallná, hogy egy hidroxidion koordinálódik, mintsem, hogy a koordinált H_2O deprotonálódik.
- 2.) A 2. táblázat 3 komplexénél nem szerepelnek Trp214-kioltásra és warfarin-kiszorításra vonatkozó adatok. Volt ennek valamilyen különleges oka?
- 3.) A 2. táblázat adatai alapján a Na^+ elleniont tartalmazó komplexek Trp214-kioltással meghatározott állandói nem különböznek az indazol protonált formájával képzett komplexekétől. Mi okozhatja, hogy itt nem kell az indazol disszociációjával számolni?
- 4.) Alacsony pH-n nem látok nagy különbséget a maltol- és etilén-diamin-komplexek viselkedése között. Valóban kicsit hamarabb következik be a komplexálódás az etilén-diamin esetén, az igazán nagy eltérés azonban a szulfoxin esetén tapasztalható (24. ábra és kapcsolódó szöveg az 56. oldalon).
- 5.) Gondolom, az α -N-piridil-tioszemikarbazonok feleslege esetén képződő többmagvú komplexek szerkezete bizonytalan, hiszen egyetlen esetben sincs szerkezeti képlet feltüntetve, bár a ligandumok feltételezett koordinációs módjaira van utalás a szövegben. Történtek-e esetleg a szerkezet felderítésére irányuló vizsgálatok?
- 6.) A Cu(II) -tioszemikarbazon komplexek DMSO/víz elegyben történő vizsgálatokor nem kell számolni a DMSO koordinációjával?

A felvetett kérdések és észrevételek nem érintik a dolgozat lényegét. Összességében elmondható, hogy Enyedy Éva Anna értekezése egy részleteiben átgondolt, gondosan kivitelezett kutatói munka eredményeit mutatja be, melyek nem csupán komplexkémiai, hanem farmakológiai szempontból is komoly érdeklődésre tarthatnak számot.

A tézispontokban foglaltakat új tudományos eredményként elfogadom és a doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak tartom.

Veszprém, 2020. április 20.



Skodáné Földes Rita
az MTA doktora