

Opponensi vélemény

Enyedy Éva Anna

„Rákellenes fémkomplexek oldatkémiaja és farmakokinetikai viselkedésüket befolyásoló tulajdonságaik”

című MTA doktori értekezéséről

Az elmúlt néhány évtized alapvető előrelépést hozott a rákos betegségek gyógyításában és ennek napjainkban is az egyik fontos eleme a platina komplexek igen széleskörű alkalmazása. Az is kiderült azonban, hogy ezek a készítmények is erősen toxikusak, nem eléggé szelektívek és az alkalmazásuk során a rezisztencia is egyre súlyosabb gondokat jelent. Az új kemoterápiás készítmények kifejlesztése ezért napjainkban is az egyik legnépszerűbb kutatási terület a kémikusok számára, ezen belül az új fémtartalmú szerek előállítása és vizsgálata talán az egyik legnagyobb terület. Enyedy Éva értekezése is ehhez a sokak által vizsgált és kiemelkedő biológiai jelentőséggel bíró témakörhöz kapcsolódik, témaválasztása tehát indokoltnak és korszerűnek egyaránt tekinthető. A témával kapcsolatban fontos azt is kiemelni, hogy sok más kutatócsoporttal ellentétben a jelölt elsődleges célja nem az újabb és újabb rákellenes hatású komplexvegyületek előállítása, hanem a már ismert és többnyire az *in vivo* kísérletek eredményei szerint is citotoxikus vegyületek oldatkémiai és farmakokinetikai jellemzése. Ennek hangsúlyozása azért is fontos, mert a komplexvegyületek – amint a nevük is mutatja – bonyolult egyensúlyi folyamatokban képződő összetett készítmények és az élő szervezetben belül számos átalakuláson mehetnek át. A komplexek lehetséges disszociációs, asszociációs és transzportfolyamatainak megismerése tehát az egyik alapvető feltétele az új és valóban hatékony rákellenes gyógyszerek előállításának. Az ilyen jellegű munka természetesen feltételezi, hogy igen szoros együttműködés alakuljon ki azokkal a kutatóhelyekkel, ahol a vegyületek szintézise és biológiai vizsgálata történik. Az értekezésben összegezett eredmények és a jelölt publikációs listája is egyértelműen bizonyítja, hogy több neves kutatóhellyel is igen eredményesen megvalósult ez az együttműködés, de egyben az is nyilvánvaló, hogy Enyedy Éva hozzájárulása ebben meghatározó szerepet játszott. A téma elemzése kapcsán érdemes talán azt is megemlíteni, hogy a munka végső célkitűzése az új gyógyszerek kifejlesztése révén gyakorlati indíttatású, de a munka jelen fázisa egyben alap kutatás is, ami érdemi hozzájárulást jelent koordinációs kémiai ismereteink további bővítéséhez.

Az értekezés felépítése követi azokat a hagyományokat, ami a kémiában és ezen belül a koordinációs és bioszervetlen kémiában megszokott. A több mint 20 oldal terjedelmű „Bevezetés” mintegy 230 irodalmi hivatkozás tárgyalására épül, lefedvén mindazokat a vizsgálati területeket, amelyeket majd az eredmények értékelése kapcsán fogok felsorolni. A fejezet nemcsak szakmai szempontból, hanem a kívülről számára is hasznos és élvezetes olvasmány. Ehhez a fejezethez szorosan kapcsolódik a „Célkitűzések”, ahol egyértelműen kiemeli az egyensúlyi és farmakokinetikai jellemzés kiemelt szerepét. A 4. fejezet az

„Alkalmazott vizsgálati módszerek” amelyben a használt vegyszerek/oldatok mellett felsorolja azokat a vizsgálati eljárásokat, amelyeket széles körben alkalmazott a munka elkészítése során. Egy MTA doktori értekezésben természetesen nem szükséges a különböző kísérleti technikák részletes elemzése és a viszonylag röviden összefoglalt fejezet kellő információt nyújt a mérési körülmények megfelelő megítéléséhez. Megállapíthatjuk, hogy a munka középpontjában a klasszikus pH-potenciometriás egyensúlyi mérések álltak, amelyeket ^1H NMR, UV-látható spektrofotometriás, spektrofluorimetriás, ciklikus voltammetriás és különböző elválasztási módszerekkel egészített ki. Bizonyos vegyületek vagy fémionok kapcsán szintézisre, röntgenkrisztallográfiás vizsgálatra illetve ESR spektroszkópia alkalmazására is sor került. Az is megállapítható, hogy a mérések döntő részét a jelölt és fiatal munkatársai végezték, de a hazai és nemzetközi együttműködés is fontos szerepet játszott a megbízható eredmények elérésében.

Az értekezés meghatározó része természetesen az 5. fejezet, az „Eredmények és következtetések”, amelyben az elvégzett vizsgálatok részletei és az azokból levont következtetések találhatók. A fejezetben összefoglalt anyag 37 már megjelent tudományos közleményre épül, amelyek nagy többsége referált és magas impakt faktorú nemzetközi folyóiratban jelent meg. Fontos azt is megemlíteni, hogy Enyedy Éva tudományos munkássága ennél jóval gazdagabb, hiszen fiatal kora ellenére eddig 97 közleménye jelent meg, amelyek összesített impakt faktora 317 és ezekre összesen 1324 idézés történt. (Ezek az adatok természetesen az értekezés benyújtásának időpontjában voltak érvényesek.) Egyértelmű, hogy az előző számadatok messze meghaladják azokat a feltételeket, amelyek a fokozatszerzés szempontjából szükségesek. Az is nyilvánvaló, hogy az ismertett eredmények egyszer már átmentek a nemzetközi folyóiratok szigorú bírálati rendszerén, így azok vitatása egyszerű olvasás alapján aligha célszerű. Ennek megfelelően a továbbiakban elsősorban az eredmények és következtetések fontosságának és újdonságának megítélésére, valamint a dolgozat szerkesztésére és az abban összefoglalt megállapítások értékelésére kívánok kitérni.

Az értekezésben összefoglalt munka 5 részterület köré csoportosítható:

- Két, már a klinikai vizsgálat fázisában lévő ruténium(III)komplex (KP1019 és KP1339) kölcsönhatása humán szérum albuminnal
- Félszendvics fémorganikus komplexek oldatkémiája és kölcsönhatásuk humán szérum albuminnal
- Gallium(III)komplexek vizsgálata
- Tioszemikarbazonok és komplexeik oldatkémiai jellemzése
- Nemfémes rákellenes vegyületek kölcsönhatása humán szérum albuminnal.

Az előbb felsorolt területeken elért új tudományos eredményeket összesen 22 tézispontban tárgyalja a szerző és ugyanezek a megállapítások olvashatók az értekezés összefoglalásában is. Valamennyi tézispontot el tudom fogadni, mint új tudományos eredményt, hozzátéve, hogy jelentőségükben azonban vannak számottevő különbségek. A magam részéről a félszendvics fémorganikus komplexekre kapott eredményeket és a tioszemikarbazonok koordinációs kémiai jellemzését érzem kiemelten fontosnak, de a gyógyászati alkalmazás szempontjából a humán szérum albuminnal való kölcsönhatások tisztázása is igen jelentős lehet.

A továbbiakban azon megjegyzéseimet és kérdéseimet szeretném felsorolni, amelyek a munka érdemi részét nem csökkentik, de segíthetnek bizonyos félreértések tisztázásában, illetve a téma folytatása és új irányok megfogalmazása szempontjából lehetnek érdekesek.

1. A bevezetésben részletesen tárgyalja a már forgalomban lévő platinafémkomplexek hatásmechanizmusát, amelyeknél az első lépés többnyire valamely kevésbé inert ligandum és a vízmolekula közötti cserereakció. A jelölt ezt a kölcsönhatást következesen hidrolízisként említi. A hidrolízis fogalma valóban egy vitatott kérdés a kémiában, de megítélésem szerint célszerűbb ezt a fogalmat a kötésfelhasadással járó reakciókra alkalmazni.
2. Az 1. és 2. táblázatokban közölt egyensúlyi állandók pontos jelentése nem világos. Célszerű lett volna ezek definícióját is megadni.
3. Az 5.2.3. alfejezetben a félszendvics Rh(III)komplexek és a HSA kötődését egy His-N és egy amid-N donoratomon keresztül valószínűsítik. Erre vonatkozóan nem találtam egyértelmű bizonyítékot a dolgozatban és a terminális aminocsoport vagy a tridentát kötődési mód is elképzelhető lenne. További kérdésként merülhet fel, hogy a HSA ilyen módon való kötődését miért nem tapasztalták a Ru(III)tartalmú KP1019 és KP1339 esetén?
4. A gallium(III)komplexek egyensúlyi vizsgálatát alapvetően befolyásolhatja gallium(III)ionok erős hidrolízis hajlama. A vizsgált ligandumok többsége esetén ez a reakció valószínűleg visszaszorul, de az értekezésben nincs utalás, hogy ezt a hatást hogyan vették figyelembe. Ez azért is fontos, mert a 39. ábra szerint a maltol triszkomplexe és a tetrahidroxidogallát(III)ion $\text{pH} = 7,4$ értéken már összemérhető koncentrációban van jelen.
5. A tioszemikarbazonok jelentős hányadánál réz(II)ionokkal csak 1:1 komplexek képződésére következettek, míg más esetekben bisz- vagy dinukleáris komplexek is képződtek. Az α -N-piridil-TSK-ok esetén például mindkét eset előfordul. A leírtak alapján nem teljesen világos, hogy mi az a szerkezeti rendező elv, ami ezen sztöchiometriák különbözőségét eredményezi.
6. A tioszemikarbazonok vizsgálata során réz, vas, gallium és vanádium komplexeket egyaránt tanulmányoztak és ezen komplexek stabilitási sora is megállapítható volt. Nem világos ugyanakkor, hogy melyik fémion lehet a leginkább alkalmas jelölt gyógyászati szempontból, illetve célszerűnek látszik-e további fémionokat (pl. a különböző platinafémek) is bevonni ebbe a vizsgálati sorba.
7. A folsav származékok protonálódási folyamatainak leírása ellentmondásos (110. oldal). A leírtak szerint „A vizsgált vegyületek karboxilcsoportjainak protonálódásával...” Ez valószínűleg csak elírás, de a vizsgálhatósági tartományként előbb 2-12 szerepel, majd $\text{pH} > 5$ -nél vizes közegben is lehet mérni. További gondom, hogy az említett karboxilcsoportokra vonatkozó pK értékek sehol nem szerepelnek.
8. Az alkalmazott kísérleti technikákkal kapcsolatos kérdésem lenne, hogy a cirkuláris dikroizmus spektroszkópia alkalmazása nem lehetséges ezeknél a rendszereknél vagy

csak nem próbálkoztak ezzel a módszerrel? A fehérjék szerkezetkutatása területén ez eléggé kiterjedten hasznát technika, így a HSA és valamennyi számításba jövő fémes vagy nemfémes vegyület esetén elvben alkalmazható lehetne.

9. Végezetül egy általános megjegyzésem lenne az értekezésben összefoglalt számos igen hasznos eredmény további sorsával, jövőjével kapcsolatban. A dolgozatban általában nem új, potenciálisan rákellenes vegyületeket vizsgált, hanem a már klinikai fázisban vagy ahhoz közeli állapotban lévő készítmények termodinamikai és farmakokinetikai jellemzőit határozta meg. Milyen általános következtetést lehet ezekből az adatokból levonni, illetve ezen ismeretek alapján melyek azok a vegyületek, amelyek további vizsgálata feltétlenül indokolt és milyen irányokban kellene bővíteni a vonatkozó kutatásokat?

Összefoglalva az értekezésről kialakított véleményemet ismételten kijelenthetem, hogy Enyedy Éva igen nagy volumenű kísérleti munka igényes feldolgozását mutatta be értekezésében és az elért eredményeket rangos nemzetközi folyóiratokban publikálta. Az értekezésben bemutatott munka és eddigi igen eredményes pályafutása egyaránt a jelölt kiérlelt tudományos gondolkodását mutatja, aminek alapján az értekezés nyilvános vitára bocsátását és sikeres védelem esetén az MTA Doktori cím odaítélését melegen támogatom.

Debrecen, 2020. március 20.

.....

Dr. Sóvágó Imre
professor emeritus
kémia tudomány doktora