

Bírálat

Dr. Hunyadi Attila

A KÉMIAI TÉR TERMÉSZETES ANYAGOKON ALAPULÓ BŐVÍTÉSE ÚJ BIOAKTÍV ANYAGOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

című akadémiai doktori értekezéséről

A természetes hatóanyagokkal kapcsolatos ismeretanyagaink - az elválasztás-technikai, szerkezetvizsgáló módszerek és a változatos hatásvizsgálatok megközelítéseinek fejlődésével, érzékenységüknek és nagyáteresztő képességüknek is köszönhetően – rohamosan bővülnek. Elmondható, lassan több száz éve a növényi és a mikrobiális világ évről évre szolgáltat mind a tudományos közvélemény mind a hétköznapi érdeklődők számára értékes ismeretanyagot, hasznosítható eredményeket. Talán részben ennek is köszönhetően napjainkban kismolekulás gyógyszereinknek több, mint fele természetes eredetű vagy természetes farmakofórt tartalmaz, és közel 70%-ban valamilyen módon természetes anyagokkal hozhatók kapcsolatba.

Dr. Hunyadi Attila értekezésben bemutatott kísérletes munka alapvetően ilyen természetes kismolekulákkal foglalkozik, amely a klasszikus, természetes forrásból izolált növényi vegyületeket alapul véve változatos kémiai megközelítések segítségével igyekezett új, félszintetikus, vagy egy jól meghatározott természetes farmakofór által inspirált totálszintetikus bioaktív anyagok előállításával bővíteni a jelenleg ismert kémiai sokféleséget.

Az értekezésben bemutatott **munka célja** bioaktív természetes és/vagy félszintetikus anyagok diverzitás-orientált előállítása és vizsgálata volt. A kutatási stratégiát egy-egy jól definiált természetes anyag csoport köré építette, oly módon, hogy a modern elválasztástechnikai módszerek alkalmazását a szintetikus kémia eszköztárával ötvözve minél nagyobb kémiai-farmakológiai változatosságot érjen el. A jelölt munkájához három természetes anyagcsoportot vett alapul. Egy királis információban gazdag, merev alapvázú, gazdagon funkcionálizálható és a természetben eleve nagy kémiai diverzitással jelen levő terpenoid családot, az ún. **ekdiszteroidokat**. Egy ritka flavonoid csoportot, az ún. **protoflavonoidokat**, amelyek szokatlan helyzetben megtört síkú térszerkezettel, és nem aromás, illetve sok esetben részben vagy teljesen telített B-gyűrűvel jellemezhetőek. Valamint egy lehetséges új gyógyszerkutatási stratégia perspektívájának „proof-of-concept” jellegű vizsgálataként önmagukban egyszerű, de oxidatív átalakulásokkal változatos szerkezeteket kialakítani képes **hidroxifahéjsav** származékokat.

A szerteágazó és izgalmas eredményeket a következőkben tudom röviden összefoglalni. A jelölt eredményei a következők:

- A növényi és félszintetikus ekdiszteroidok előállítása és vizsgálata során egy bőséges fitoekdiszteroid nyersanyagforrás, a világszerte forgalmazott ekdiszteroid-tartalmú étrend-kiegészítők egyik fő forrásául szolgáló *Cyanotis arachnoidea* tartalomanyagainak részletes kémiai feltárása. Az ebből nyert alapvegyületekből potenciálisan anabolikus és/vagy antidiabetikus hatású oxidált származékok illetve apoláris csoportokkal szubsztituált, antitumor hatású származékok előállítása. Ezek farmakológiai eredményeik komplex kiértékelése és a szerkezethatás összefüggések feltérképezése.
- Protoflavon származékok előállítása és vizsgálata során nem aromás B-gyűrűvel rendelkező protoflavonoidok és származékaik fél- és/vagy totálszintetikus előállítása, az anyagok antitumor és egyéb biológiai hatásainak vizsgálata és a szerkezethatás összefüggések jellemzése.

- Oxidált antioxidáns metabolitok előállítása és vizsgálata során reaktív oxigén és/vagy nitrogén fajták befogásával keletkező antioxidáns metabolitok gyógyszerkutatási jelentőségének feltárása hidroxifahéjsav származékok, mint modellvegyületek segítségével.

Az MTA doktori eljárás jelen szakaszát megelőzi egy nagyon komoly habitusvizsgálat, amely részletekbe menően elemzi a jelölt tudományos teljesítményét, beleértve a publikációs aktivitást is. Éppen ezért részletesen nem szeretném elemezni ezeket a számokat, de áttekintve minden egyes ismertetett témakör mögött álló publikációs teljesítményt megállapítható, **hogy Dr. Hunyadi Attila kimagasló eredményekkel rendelkezik - meggyőző Q1, D1 minősítésű tudományos közlemények, kiemelt szerzőséggel.** Ezen folyóiratokban megjelent eredmények önmagukban is komoly minőségi garanciát jelentenek az értekezés és az elért eredmények minőségére nézve.

Az értekezés szerkezete kapcsán szeretném megjegyezni, hogy szerencsére az MTA doktori értekezés-re nézve nagyon szigorú előírás nincs annak kapcsán, hogy a dolgozat milyen fejezetek, milyen sorrendiséggel és milyen tagolással rendelkezzen. Ez alkalmat adhat arra, hogy a jelölt megválassza a számára legszerencsésebbnek tartott megközelítést és persze alkalma adhat a bírálónak, hogy kritizálja miért pont ezt választotta. Véleményem szerint az irodalmi áttekintések, módszertani ismeretek és eredmények ismertetése, ezen formában felépítve kiválóan sikerültek. Számomra szerencsés volt az általános módszertani leírason túl, néha egy konkrét ábra vagy részeredmény mentén ismertetett részletezés. Éppúgy igaz ez a megfelelő részletességgel bíró irodalmi áttekintések pozicionálásra is.

Az alkalmazott analitikai, szemipreparatív elválasztás-technikai és szerkezetvizsgáló **módszerek** a jelen kornak és elvárásoknak tökéletesen megfelelnek és az innovatívan alkalmazott szerves szintézises módszerek dicsőretre méltóak. Fontosnak tartom leírni azt, hogy a jelölt példamutatóan ismerteti a kooperációban született eredményekben betöltött szerepét, beleértve a farmakológiai eredményeket is. A módszertani háttér és az eredmények leírása, önmagában is kiválóan felfedi a jelölt vezetői szerepét a betöltött kutatásokban, megközelítésekben.

A kutatás alapötleteinek eredetét is elismerésre méltóan mutatja be a jelölt. A legnagyobb múlttal értelemszerűen az ekdiszteroidokkal kapcsolatos kutatások bírnak. A magam részéről elismerve (és lenyűgözve) a szegedi kutatócsoport által korábban elindított és a tématerületen elért ténylegesen korszakalkotó eredményeket, a jelölt a jelen kor kihívásainak megfelelően nagyszerűen viszi tovább. Mindezek mellett a protoflavon és az oxidált antioxidáns metabolitok ötlete és kutatása is az eddigi kiváló eredményeken túl további sikeres és izgalmas kutatási és innovációs kimeneteket sejtetnek.

Kérdéseim:

Ekdiszteroidok témakörével kapcsolatosan: Figyelembe véve a hatóanyagcsalád metabolikus illetve anabolikus hatását, ismervé a molekulacsalád perzisztenciáját biomagnifikációs képességét, ilyen mértékű (az értekezésben kifejtett távol-keleti források) előállítás és valós piaci felhasználás mellett, milyen környezeti kockázatot képviselhet egyes kiemelt felhasználási területeken? A kérdés azért is izgalmas, mert elsősorban szintetikus termékek vannak ilyen jellegű fókuszban pl. NSAID hatóanyagok erősítve a szemléletet hogy a mesterséges anyagok környezet, környezet-egészségügyi szempontból veszélyesebbek, mint a természetes anyagok.

A protoflavonoidok eredményeivel kapcsolatosan a kérdésem a következő: Az elmúlt években komoly dilemmát okoz egyes növényi hatóanyagok valós hatásának megértésében az, hogy az *in vitro* vizsgálatok eredményei humán esetlegesen állatkísérletes rendszerekben sem igazolhatóak mert több esetben a gasztrointesztinális traktus szélsőséges pH viszonyai, illetve a humán és/vagy bélmikrobiom enzimatis emésztései erőteljes biotranszformációt esetlegesen jelentős lebontást eredményeznek, el sem jutva az ismert állapotukban a felszívódásig. A létrehozott molekulák esetében van e ilyen jellegű vizsgálat illetve ismeretanyag?

Az antioxidáns hatású hatóanyagok oxidatív reaktív oxigén és/vagy nitrogén fajták segítségével előállított produktumaival kapcsolatos kérdésem a következő: Növények, növényi részek esetében gyakran tapasztalt és régóta ismert jelenség, hogy levegővel (oxigénnel) közvetlenül érintkezve, elsősorban enzimatis tevékenységeknek is kedvező (hidratált) körülmények között, de szárított növényi részek, drogok esetében is domináns antioxidáns kapacitással bíró molekuláik erőteljesen oxidált állapotba kerülnek. Ilyen oxidált (néhány esetben erőteljes szín és/vagy organoleptikus változáson átesett) növényi mátrixok esetében szórványosan etnofarmakológiai vagy (pre)klinikai vizsgálatok is rendelkezésre állnak. Akár a hatásosság akár a biztonságosság tekintetében lehet e általános érvényű következtetéseket levonni?

Dr. Hunyadi Attila nemzetközileg elismert tudományos eredményei, valamint publikációs és kutatósszervezői tevékenysége elismerésre méltó, kiváló színvonalú kutatói munka eredménye. A jelölt magas szinten végzett kutatómunkája, eredményei és tudományos csoportszervezői tevékenysége alapján **messzemenően eleget tett az MTA doktori cím elnyeréséhez** szükséges szakmai követelményeknek. A doktori disszertációt nyilvános vitára alkalmasnak tartom. Javasolom a doktori eljárás nyilvános részének megindítását és támogatom a doktori cím odaítélését.

Debrecen, 2022. 04.11.



prof. Dr. Vasas Gábor
tanszékvezető egyetemi tanár
DE TTK Növénytani Tanszék