

Bírálat

Dr. Csupor Dezső:

Gyógynövények és növényi hatóanyagok biztonságossága és hatásossága fitokémiai és farmakológiai vizsgálatok tükrében

című akadémiai doktori értekezéséről

A természetes anyagok kutatása, új vegyületek izolálása és szerkezetük meghatározása egyaránt fontos ismeretekkel szolgál a kémia, a biológia és az orvostudomány számára. A természetben előforduló vegyületek jelentőségét a kémia számára elsősorban páratlan szerkezeti különbözőségük, meglepő, gyakran igen komplex szerkezetük adja. A biológia szempontjából a növényekben lévő vegyületek leírása az életfolyamatok mélyebb megértését, biogenetikai összefüggések feltárását teszi lehetővé. A vegyületek szerkezetének megismerésével értelmezhetővé válik egyes metabolitok szerepe. Az orvostudomány szempontjából a természetes anyagok kiemelt fontosságúak, hiszen a gyógyászatban számos növényi anyagot alkalmaznak különböző formában. A gyógyszerként történő felhasználáson kívül a természetes vegyületek hatástani vizsgálata gyakran vezet új hatásmechanizmusok felfedezéséhez, vagy olyan molekulák megismeréséhez, melyek farmakológiai kutatások fontos eszközeivé válnak.

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karának Farmakognóziái Intézetében a gyógynövényekkel kapcsolatos fitokémiai és farmakológiai kutatások több évtizedes múltra tekintenek vissza. Szendrei Kálmán, Máthé Imre és Hohmann Judit nyomdokain, az általuk kialakított hagyományok mentén indult Csupor Dezső munkája is, és személyében egyik méltó követőjüket üdvözölhetjük.

Csupor Dezső közel 20 éve dolgozik a SZTE GYTK Farmakognóziái Intézetében, az azóta eltelt időben 94 közleménye jelent meg külföldi szakmai folyóiratban, és további 77 hazai kiadású szakfolyóiratban melyből 73 magyar nyelvű. Ismeretterjesztő műveinek számát pedig még megbecsülni is nehéz. A fentebb említettek közül 41 szolgál az értekezés alapjául, melyek az utóbbi 13 év eredményeiből születtek. A 41 közleményből 15-ben Jelölt első szerző, 15-ben utolsó szerző, és 27 közleményben levelező szerző. Mivel az MTMT nem mutatja az impakt faktor értékeket, így kénytelen voltam utánanézni és kiszámolni jelölt összesített teljesítményét. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények impakt faktora meghaladja a 90-t. A folyóirat szakterületi rangsor alapján a 41 közleményből 27 Q1-es besorolású. Azt hiszem, ez sok mindent elmond Jelölt munkájának színvonaláról is.

Az értekezés 158 oldal terjedelmű. A 4 oldalas bevezetést követi 1 oldalon a célkitűzés leírása. Az irodalmi háttér 29 oldalon próbálja bemutatni az elvégzett vizsgálatok előzményeit, az eredmények fejezetben leírtak sorrendjében. Ezt követi 13 oldalon az anyagok és módszerek leírása. Jelölt 61 oldalon számol be eredményeiről, majd 23 oldalt ölel fel a megbeszélés. Az

értekezés főbb megállapításait az értekezés alapjául szolgáló 41 saját közlemény követi. A 17 oldalas irodalomjegyzék 510 felhasznált irodalommal zárja a dolgozatot, felbukkanásuk sorrendjében. A Jelölt értekezése összeállításakor tehát követte az akadémiai doktori értekezések formai előírásait, és sikerült több éves munkáját többé-kevésbé összefogottan és világosan bemutatnia. Hiányoltam viszont az értekezés tárgykörében megjelent cikkeket. Jó lett volna mellékletként csatolni őket, így rövidíteni és könnyebben olvashatóvá tenni az értekezést, és a bírálót is mentesítették volna az irodalmak után történő vadászattól.

A 61 oldal terjedelmű 5. fejezetben ismertetett új tudományos eredmények mögött a PhD fokozat 2007-es megszerzése óta publikált 41, általában magasan jegyzett folyóiratban megjelent közlemény áll. Az új tudományos eredmények öt fő csoportba sorolhatók, melyek:

- 1) Preparatív fitokémiai vizsgálatok
- 2) Kvalitatív és kvantitatív fitoanalitikai vizsgálatok
- 3) *In vitro* farmakológiai, toxikológiai és biofarmáciai vizsgálatok
- 4) *In vivo* farmakológiai és toxikológiai vizsgálatok
- 5) Növényi készítmények humán hatásosságának értékelése meta-analízisekkel

Az első témakör a preparatív fitokémiai vizsgálatok tulajdonképpen új szerkezetű vegyületek izolálását, és szerkezetük meghatározását jelenti. Ennek során Jelölt *Aconitum* (sisakvirág) fajokból diterpén-alkaloidokat, *Heliopsis helianthoides*ből (érdes napszemvirág) és *Lepidium meyenii*ből (maca vagy perui zsázsa) alkilamidokat, *Paraleucobryum longifolium*ból (mohafaj) fenantréneket, *Cyclopia genistoides*ből (mézbokor) polifenolos vegyületeket, *Ducrosia anethifoliá*ból (?) furokumarinokat izolált, és határozta meg szerkezetüket. Összességében 73 izolált vegyületről van szó, melyek közül többnek a szerkezete már ismert volt. A szerkezetazonosítások különböző egy és kétdimenziós NMR spektroszkópiai mérések, tömegspektrometriai mérések, illetve a királis centrumok meghatározása ECD spektroszkópiai módszer alapján történt. Ezen eredményeket 10 közlemény fedi le.

A második témakör a legrészletesebb, és egyben a legnagyobb terjedelmű, 17 közlemény eredményeit mutatja be, 23 oldalon. Itt írja le Jelölt a kvalitatív és kvantitatív fitoanalitikai vizsgálatok eredményeit.

Sisakvirágból (*Aconitum carmichaelli*) lipoalkaloidokat mutatott ki HPLC-MS technikával, illetve félszintetikus módszert (átészterezést) alkalmazva 4 új alkaloidot állított elő. Kidolgozta a sisakvirág drogok minősítésére alkalmas HPLC eljárást is, amely akár gyógyszerkönyvi alkalmazást is nyerhet.

A következő vizsgálatok a dél-angliai és alpesi körülmények között termesztett *Rhodolia* minták fenilpropenoid- és flavonoidtartalmának összehasonlításával foglalkoztak. Validált HPLC módszert dolgozott ki, amellyel mérni lehet a fenilpropenoidok közül a rozarin, a rozavin, a rozin és a fahéjalkohol tartalmát. A flavonoidok közül a herbacetin és rodiozin meghatározására alkalmas validált HPLC módszer is kidolgozásra került.

Teaminták L-teanin tartalmának mérésére szintén validált denzitometriás és HPLC-DAD módszert került kidolgozásra. Az L-teanin és koffein szimultán mérésére származékképzés nélküli fordított fázisú HPLC módszert alkalmaztak.

Elvégezték szójaminták izoflavontartalmának vizsgálatára alkalmas módszer optimalizálását is, valamint édeskőmennyinták furokumarintartalmának vizsgálatát.

Ebben a fejezetben kapott helyet a máriatöviskészítmények (gyógyszer, étrendkiegészítő, gyógyszernek nem minősülő gyógyhatású készítmény) réztartalmának vizsgálata is.

A fejezet következő témaköre a szintetikus vegyületek kimutatása növényi eredetű termékekben, elsősorban étrendkiegészítőkből. Ennek során potenciafokozókban, testsúlycsökkentőkben valamint grapefruitmag-kivonatokban mutattak ki szintetikus anyagokat. Az utolsó fejezetben allópátiás- és homeopátiás gyógyszerkészítmény hatóanyagait hasonlították össze.

8 közleményre alapulva az *in vitro* farmakológiai, toxikológiai és biofarmáciai vizsgálatok a harmadik témakör. Bíráló azt várta, hogy a korábban izolált, azonosított, kvalitatív vagy kvantitatív analízissel meghatározott anyagok vizsgálatára kerül sor. Ez nagyjából megvalósult, azonban egy-két kakukktójas is akad a leírt eredmények között. Jelölt vizsgálta a pirrolizidin-alkaloidok felszívódását, mohaminták antiproliferatív és antimikrobás hatását, a *Heliopsis helianthoides*ből izolált lignánok hatását daganatos áttétképződésekre, az előállított lipoalkaloidok gyulladáscsökkentő hatását, a diterpén- és lipoalkaloidok ioncsatornákra kifejtett hatását, az N-alkil-amidoknak az endogén kannabinoid rendszerre, valamint a polifenolok ösztrogénszerű és XO-gátló hatását. Kicsit témakörön kívülinek érzem a *Chelidonium majus* benzil-izokinolin alkaloidjainak a vizsgálatát. Ezekről a vegyületekről eddig nem esett szó az értekezésben.

A negyedik fő területen, az *in vivo* vizsgálatokon belül, amely négy közleményt ölel fel, a diterpén-alkaloidok vizsgálata tartozik szerintem az értekezés eddigi témakörébe, a *Centaurea* fajok és a parlagfű komponenseinek vizsgálatáról, kimutatásáról eddig nem esett szó.

Az elvégzett vizsgálatok igen szerte ágazóak, amelyek elvégzése csak széleskörű kooperációban valósulhatott meg, melynek vezér egyénisége nyilvánvalóan Csupor Dezső.

Az értekezés jól felépített és megszerkesztett munka, fogalmazása, kiállítása, jó. Pár gépelési hibát ugyan találtam benne, de ez nem számottevő a mintegy 150 oldal terjedelmű műben. A nem kimondottan farmakognóziával foglalkozó bíráló számára azonban nem bizonyult túl könnyű olvasmánynak. Egy kicsit kevesebb, talán több lett volna a laikusabb olvasó számára.

Pár egyszerű kérdésem, megjegyzésem a következő:

1. Mi alapján választották ki a vizsgált növényeket? Teljesen más jellegű és más vidékről származó növények és más szerkezetű izolált vegyületek leírása található meg az 5.1. fejezetben. Mi a közös bennük?
2. Valójában hány teljesen új szerkezetű vegyületet izoláltak? (5.1.pont)

3. Mi a magyarázata, hogy bár több *Aconitum* fajból izoláltak komponenseket (5.1.1. fejezet), az *Aconitum carmichaelli* esetén csak analitikai vizsgálatokat végeztek (58 oldal.)?
4. 59. oldal: „A detektált lipoalkaloidok zöme az izolált C18- és C19-alkaloidokkal ellentétben nem N-etil, hanem N-metilszubsztituenst tartalmaz.” Ezt hogyan állapították meg, ha nem izolálták őket?
5. Jelölt az 5.1.3. fejezetben számol be egy moha faj, a *Paraleucobryum longifolium*ból izolált fenantrénekről, azonban csak az 5.3.2. fejezetben derül ki, hogy 42 hazai moha faj 168 kivonatának az antiproliferatív és antimikrobás szűrővizsgálatát végezték el, így kiválasztva a leghatékonyabbat, az említett fajt. A 85. oldalon említi, hogy több család is szolgáltatott aktív kivonatot. Kérdésem: a többi 41 faj esetén végeztek-e analitikai vizsgálatokat, hogy mik lehetnek az aktív komponensek, vagy esetleg próbáltak-e vegyületeket izolálni? Ha nem, tervezik-e vizsgálni őket?

A felvetett kérdések és észrevételek nem érintik a dolgozat lényegét. Összefoglalva megállapítom, hogy Csupor Dezső dolgozata egy bő évtized munkájáról számol be. A benyújtott értekezésben foglalt eredmények messzemenően megfelelnek az akadémiai doktori értekezés követelményeinek. A tézispontokban foglaltakat új tudományos eredményként elfogadom. Fentiek alapján javaslom Csupor Dezső MTA doktori értekezése nyilvános vitájának a kitézését és sikeres védelem után az MTA Doktora cím odaítélését.

Pécs, 2021. október 7.



Dr. Deli József

MTA doktora