

Véleményem Dr. Csupor Dezső „Gyógynövények és növényi hatóanyagok biztonságossága és hatásossága fitokémiai és farmakológiai vizsgálatok tükrében” című MTA doktori dolgozatáról

Csupor Dezső disszertációja igen sokoldalú, a címéből is láthatóan a téma társadalmi hasznossága iránt elkötelezett, interdiszciplináris tevékenységének szerteágazóan bonyolult leírása. A disszertáció 41 rangos folyóiratban megjelent publikáció alapján íródott, melyek körülbelül 10-12 év munkáját közlik. A tudományos tevékenység sokirányúságát jelzi az is, hogy e közleményeket 120 szerzőtárs is jegyzi. A dolgozat mintegy 160 oldal terjedelmű és sajátos felosztású: előbb 25 oldalon, 15 alfejezetre bontva a kutatott témákkal kapcsolatos irodalmi áttekintés a bevezető rész, majd 11 oldalon, 29 alfejezetben az anyagok és módszerek leírása következik. Az utána lévő fejezet a saját eredményeket ismerteti 60 oldalon, 30 alfejezetben. Az eredmények megbeszélése következik 22 oldalon, 18 alfejezetben, s végül koncentrálna az információt az értekezés főbb téziseit kapjuk 2 oldalon. A dolgozat irodalomjegyzékében 510 tétel található, ami nem is nagy szám a sok témához viszonyítva.

A dolgozat olvasása rendkívül nehéz, hiszen legalább húsz-huszonöt témakör leírása képezi, melyek témája nem függ össze egymással, pontosabban talán a címben leírt elv érvényesül csak: sok, mindeddig nem, vagy kevéssé vizsgált növény, növényi hatóanyag, fitoterapeutikum alaposabb vizsgálata a biztonságosság és hatásosság szempontjából. Ráadásul sajnos az egyes témákat is három-négy részre bontja, így a bírálónak nagyon kellett dolgoznia.

Az erős tagoltság miatt bírálatomat is csak fragmentálva tudom ismertetni, azaz alfejezetenként, vagy kutatási témánként. Megjegyzéseimet, kérdéseimet dőlt betűkkel jelzem.

Az akonitin és származékai szerkezeti képleteinek ábrázolásánál célszerűbb lett volna olyan megoldást használni, melynél a több gyűrűs alapváz konformációs sztereokémiája érvényesül elsősorban, s a kiralitáscentrumok konfigurációját a szubsztituensek által jelölik. Fontos eredménye a Jelöltnek e területen, hogy több Aconitum faj diterpén-alkaloid összetételét vizsgálta meg, s új vegyületet is talált a sorban, mint például az akotoxicint, az 1-O-dezmetilsvatinint. Nagyon érdekes az átészterezéssel nyert félszintetikus lipoalkaloidok előállítására. Megvizsgálták a lipoalkaloidok gyulladáscsökkentő hatását is COX-1, COX-2 és

5-LOX gátlás vizsgálatával, s több vegyület jó hatásának bizonyult. *Véleményem szerint összehasonlításképpen jó lett volna egy nem-szteroid gyulladásgátlószer hasonló adatait látni. Milyen lehetőséget lát pl. a 173 dokozahexenoát gyulladáscsökkentő gyógyszeré történő továbbfejlesztésében? Mik a perspektívái a távol-keleti aconitum drogok európai alkalmazásának? A kerekeshérgéken vizsgált toxicitási adatokat milyen mértékben lehet konvertálni humán léptékre? A lipoalkaloidok kardiotoxicitásáért felelős hERG gátlás vizsgálata mellett GIRK kálium-ioncsatornán és Na-ioncsatornán is tanulmányozták a hatást.*

Az antiaritmiás hatást tükröző GIRK gátlása volt két lipoalkaloidnak, alacsony hERG hatással, így e vegyületek ígéretesnek látszanak gyógyszerfejlesztésre. *Sajnos a kitűnő gyulladásgátló 173 vegyület adatait nem láthatjuk a 16. táblázatban. Vannak-e erre ilyen inhibíciós adatok?*

A dolgozat egy másik kutatási témája a *Lepidium meyenii* (maca, perui zsásza) és a *Heliopsis helianthoides* var. *scabra* (érdes napszemvirág) hosszú szénláncú, cannabinoid aktivitású karbonsavamidjainak vizsgálata. A *Heliopsis*ből 3 új karbonsavamidot sikerült izolálni. Néhány zsírsavamid CB₁ és CB₂ aktivitását és anandamidvisszavétel-gátlását sikerült kimutatni, mégpedig a referenciavegyületeknél nagyobb aktivitással is. *Bár a növényekre vonatkozó etnobotanikai adatok, megfigyelések léteznek, de véleményem szerint a disszertációban ismertetett egzakt mérések fiziológiás hatásokban való manifeszválódására következtetni és azokat bizonyítani valószínűleg nehéz feladat lesz.*

Egy másik vizsgálat során 42 hazai mohafajta extraktumainak antibakteriális és antiproliferatív szűrővizsgálatát hajtották végre, melynek során komolyabb baktériumellenes hatásra nem bukkantak, de említésre méltó antiproliferatív hatásának bizonyult a *Paraleucobryum longifolium* kivonata, melyből sikerült 5 új fenantrén dimerszármazékot izolálniuk, melyek a leukobrin A-E nevet kapták. Nagyon érdekes az axiális kiralitású vegyületek szerkezete, s a szerkezetfelderítésük. Bár két vegyület néhány sejtvonalon antiproliferatív aktivitást mutatott, de annak mértéke sajnos nem volt jelentős.

Megvizsgálták a *Cyclopia genistoides* (mézbokor) különböző extraktumainak összetételét, különös tekintettel a polifenolok ösztrogénszerű aktivitására. Számos ilyen, ismert vegyületet izoláltak. Talán a legérdekesebb eredménye a kutatásnak az a megállapítás, hogy a növény fitoösztrogén fenolos vegyületeinek mennyisége a fermentáció során csökken, valamint a vizes extraktumban, a teában jóval kisebb, mint a metanolos kivonatban, tehát a mézbokor terápiás felhasználásának eddigi módszere (a teafőzés) nagyon gyenge volt, s ez

javítható. Mivel kiderült, hogy a mézbokor jótékony hatású fitoösztrogénjei egyszerű, viszonylag olcsón hozzáférhető flavonoidok, vajon volna-e létjogosultsága az e vegyületekből pontosan összerakott összetételű keverék, egy „megbízható, reprodukálható mézbokor” terápiás alkalmazásának?

A *Ducrosia anethifolia* furokumarinait vizsgálva megállapították, hogy az oxipeucedanin és a heraklein ráksejteken antiproliferatív hatású, s ezért esetleg adjuvánsként alkalmazható daganatellenes terápiában. Vajon a fényérzékenyítő hatás lehetővé tenné ezt? Megjegyzendő, hogy a vizsgált furokumarinok közül nem véletlenül e két vegyület volt a legjobb citotoxicitású, hiszen reaktív oxirángyűrűjük révén valószínűleg alkilezőszerek.

A *Rhodiola rosea* (illatos rózsásvarjúháj) adaptogén hatású drogjának különböző termőhelyekről az év különböző szakaiból származó mintáinak néhány feltételezhető hatóanyagának mennyiségeit határozták meg, ezzel példát mutatván a rendkívül bonyolult minőségvizsgálati probléma jó megközelítésű vizsgálatára. Látván a különböző minták rendkívül eltérő rodiozintartalmait felmerül a kérdés, hogy vajon a *R. rosea* kereskedésbeli, fitotékákbeli preparátumain fel van-e tüntetve a származási hely, a szüretelési idő, vagy valamelyik pontosan meghatározható paraméter azok közül, melyeket e dolgozat közöl?

Nagyon érdekes a különböző típusú és származású 38 teafajta L-teanin- és koffeintartalmának meghatározása. Vajon a NÉBIH laboratóriumaiban használják-e ezt a vizsgálati módszert, vagy hasonlót?

Megvizsgálták a rézfelhalmozódás miatt kialakuló Wilson-kór terápiájában használatos máriatöviskészítmények réztartalmát. Fontos megállapítása a munkának: míg a rézkoncentráló máriatövispreparátumok nyers formában jelentős réztartalmúak, addig a deklarált szilimarintartalmú, tisztított kivonatban a réz mennyisége kicsiny volt.

Érdekes dologra világít rá a Jelölt a két *Vitex agnus-castus* (barátcserje) alapú készítmény vizsgálatakor. Az egyik a Mastodynnon nevű homeopátiás szer, a másik az Agnucaston nevű allopatia készítmény. Az Agnucaston egy tablettája tartalmaz 4 mg barátcserje száraz kivonatot, míg a homeopátiás szer 162 mg *V. agnus-castus* östinktúrát, valamint 6 másik növény homeopátiás mennyiségét D2-D6 hígításban. Az östinktúra koncentrációja nem ismert, de a dolgozatból megtudhatjuk, hogy a kromatográfiás vizsgálatok szerint a főbb markervegyületek koncentrációja nagyjából hasonló a két készítményben. A Jelölt felhívja a figyelmet arra, hogy a homeopátiás szerek rendszere nem egységes, hiszen

mind nagy hígításban, mind pedig allopatíás koncentrációban előfordulhatnak a hatóanyagok s ez a gyógyszerbiztonság szempontjából hátrányos lehet. Szerintem nagyon fontos ezen két készítmény esetében az a tény, hogy mindkettőt ugyanaz a cég, a Bionorica gyártja. Bár a homeopátiás szerre magyar nyelvű használati útmutatót nem találtam, de a német nyelvű leírás nagyjából megfelel az Agnucaston magyar útmutatójában leírtaknak. Szerintem arról lehet szó, hogy a gyártó a Mastodynon forgalmazásával a páciensek egy olyan csoportját akarta gyakorlatilag ugyanazzal a készítménnyel megnyerni, akik homeopátiáhívők. Szerintem a cég által alkalmazott őstinktúra koncentrációja nagyjából megfelelt az Agnucaston gyártásánál keletkező alkoholos kivonaténak. Kicsit cinikusan fogalmazva a homeopátiás készítmény vásárlói ebben az esetben még jól is járhattak, hiszen valódi hatású, mérhető mennyiségű hatóanyagot kaphattak. Mindazonáltal egyetértek a Jelölttel az eljárás obskurus voltával kapcsolatban.

A *Symhytum officinale* (fekete nadálytő) hepatotoxikus pirrolizidin alkaloidjai veszélyesek lehetnek, de mivel a növényi preparátumok topikusan vannak alkalmazva, ezért nyilvánvalónak látszott, hogy a bőrön át való felszívódás minden bizonnyal rosszabb, mint perorálisan. Mindenesetre ez a tény mindezidáig nem volt megvizsgálva, s Jelölt megvizsgálta humán epidermiszen az egyik ilyen alkaloid penetrációját, s megállapította annak alacsony voltát. Úgy látszik e probléma aktuális, mivel a dolgozatuk megírása utáni rövid időszakban két másik vizsgálat (Kuchta, K. et al. Reg. Toxicol. Pharm. 1118 (2020), 104784, valamint Plaza et al., Planta Med, 2021 ahead of print.) megerősítette ezt az észleletet, azaz a fekete nadálytő helyileg alkalmazva ténylegesen veszélytelen.

Az elhízásnak az egészségre való káros hatását sokan ismerik, ezért az étvágycsökkentőszerek különösen fontosak lennének. Sajnos csak feltételes módban írható, mivel a különböző (egyébként gyakran hatásos) anorektikumok mindegyikét visszavonták a gyógyszerpiacról azok szimpatomimetikus hatásából adódó szív-érrendszeri mellékhatásaik miatt, így pillanatnyilag nincsen hatékony és veszélytelen étvágycsökkentő a gyakorlatban. A dél-afrikai *Hoodia gordonii*-ből előállított készítmények nagy érdeklődést váltottak ki a piacon, mint ahogyan az a többi hasonló hatást deklarááló szer esetében is igaz. A Jelölt csoportja kimutatta egy magyar gyártmányú *Hoodia* preparátum esetében a szimpatomimetikus hatást, melynek megléte okozhatta a többi étvágycsökkentőszert visszavonását. A *H. gordonii* preparátumok iránti kereslet az utóbbi években erősen csökkent, mivel a tudományos közvélemény szerint az anorexiás hatás, a mellékhatások felderítése még sok, további kutatást igényel. Kerestem a szakirodalomban, hogy vajon mások

is találtak-e szimpatomimetikus hatást a H. gordonia esetében, de nem találtam. Van-e a Jelöltnek információja e probléma további sorsáról?

Nagyon meggyőző vizsgálatokról számol be a Jelölt a római kamilla (*Chamaemelum nobile*) simaizomrelaxáló hatásának vizsgálatával. Bár a növényt régóta használják emésztési panaszok, görcsök, diszpepszia kezelésére és természetik is, a simaizomgörcsoldó hatás mindezidáig nem vizsgálták. A Jelölt csoportja tengerimalac ileum és húgyhólyag, valamint humán jejunum preparátumokon bizonyította mind a flavonoidfrakció, mind pedig az illóolaj görcsoldó hatását. *Bár a hidroxiflavonok ilyen hatása ismeretes volt, e növényre való vizsgálat újdonság.*

A *Centaurea sadleriana* etnofarmakológiai felhasználásának reális voltát bizonyította a Jelölt a sebgyógyulást elősegítő hatás bizonyításával. *Talán érdekes lehet megjegyezni, hogy a Centaurea africana extraktumát néhány évvel később vizsgálták hasonló hatásra (Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2017,10,341), hasonló eredménnyel.*

Mindezeket összevetve megállapítom, hogy Csupor Dezső e disszertációjában olyan, kiváló minőségű és nagy mennyiségű tudományos eredményét ismerteti, amelyeket mindenképpen elegendőnek tartok az MTA doktora cím megszerzéséhez, ezért a nyilvános védelem kitűzését javaslom és sikeres védelem esetén a cím odaítélését is erősen támogatom.

Debrecen, 2021. október 12.

Herczegh Pál

