

**Válasz Prof. Dr. Vasas Gábor tanszékvezető egyetemi tanár, az MTA doktora,  
„A kémiai tér természetes anyagokon alapuló bővítése új bioaktív anyagok előállítására”  
című értekezésemre adott bírálatára**

Először is szeretném megköszönni Professzor Úrnak, hogy elvállalta értekezésem bírálatát, a befektetett munkát, elismerő szavait, és konstruktív észrevételeit.

Részletes kérdéseire az alábbiakban adom meg válaszaimat.

- 1) 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.

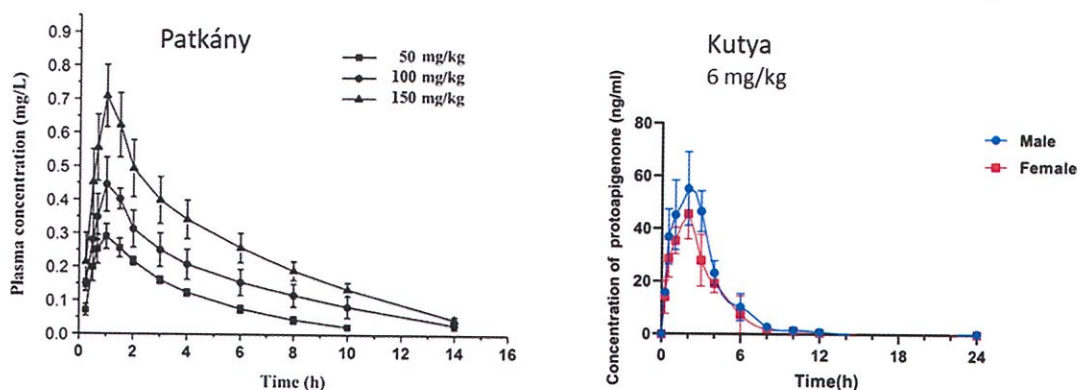
**Válasz:** Ez valóban egy rendkívül érdekes, és kifejezetten aktuális kérdés. Csak mostanában kezdjük felismerni azt, hogy az ekdiszteroidok rovarhormonokként milyen összetett és mélyreható ökológiai szerepet töltenek be a természetben. Az értekezésben csak röviden említettem meg azt a munkánkat, amelynek során énekesmadarak vérében mutattunk ki UHPLC-HRMS/MS segítségével meglepően nagy mennyiségben olyan „minor” növényi ekdiszteroidokat, amelyek jelenléte ott korábbi ismereteink szerint rovarokkal és hernyókkal táplálkozó állatokban egyáltalán nem is volt várható (Hornok *et al.*, 2016 és 2019). Azóta ilyen ritka, és eredendően növényi (ill. korábban annak tartott) ekdiszteroidokat rovarevő denevérek vérmintáiban is kimutattunk (Hornok *et al.*, 2022). Az ekdiszteroidok eredendően védelmi funkciót töltenek be növényekben, az őket fogyasztó rovarokra ezek az anyagok már nagyon kis mennyiségben is toxikusak. Ismert ugyanakkor, hogy néhány rovarfaj képes hosszú szénláncú zsírsavakkal konjugálni a 20-hidroxiekdizont, ezáltal inaktiválni azt. A rovarevő állatok vérében található nagy mennyiségű és változatos szerkezetű ekdiszteroid jelenléte erős érv emellett, hogy ez a rezisztencia mechanizmus sokkal elterjedtebb, mint azt korábban gondoltuk: ezek az anyagok észter formában rovarokban felhalmozódhatnak, majd rovarevő állatokban észterázok által könnyen elhasítható pro-drugként viselkednek. Ezáltal az ekdiszteroidok a táplálékláncon keresztül a korábban feltételezetténél sokkal összetettebb szerepet kell, hogy betöltsenek a növény és állatvilág közötti kémiai kommunikációban, ill. küzdelemben. A kérdésre visszatérve, egyelőre nagyon keveset tudunk ennek az egyértelműen nagyon komplex rendszernek a működéséről és az élővilágban betöltött jelentőségéről. Hipotézis szinten viszont látok rá esélyt, hogy a nagy mennyiségű (testépítő esetben akár napi több gramm) ekdiszteroid széles körű fogyasztása valóban jelenthet környezeti terhelést.

- 2) A protoflavonoidok eredményeivel kapcsolatosan a kérdésem a következő: Az elmúlt években komoly dilemmát okoz egyes növényi hatóanyagok valós hatásának megértésében az, hogy *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?

**Válasz:** A felvetés valóban fontos kérdésre mutat rá. Különösen fenolos, kismolekulás antioxidánsok esetében jellemző, hogy a szakirodalmat elárasztották olyan *in vitro* modellek eredményeit bemutató közlemények, amelyek *in vivo* relevanciája minimális. A protoflavonoidok antitumor hatását ugyanakkor számos állatkísérletes modellben is igazolták.

Az általunk előállított protoflavonoidok közül *in vivo* farmakokinetikai vizsgálatokat csak a protoapigenonnal végeztek kínai kutatók patkányokon (Wei *et al.*, 2013) és beagle kutyákon (Qin *et al.*, 2021); a *per os* adagolást követő plazma koncentráció görbéket az alábbi ábra mutatja be.



Ez alapján gyors felszívódást követően kb. 1-2 óra alatt éri el a csúcskoncentrációt, majd mindkét fajban kb. 4 órás felezési idővel eliminálódik. A kérdés szempontjából fontos az is, hogy *in vitro* (tumorsejt típustól függően) a protoapigenon már kb. 0,5-1,0  $\mu$ M koncentrációban hatásos lehet; ezt a koncentrációtartományt pedig ezek alapján *per os* adagolással is elérheti. A protoapigenon 1' helyzetben alkoxi csoportot tartalmazó származékaitól (jóval nagyobb kémiai stabilitásuk miatt) véleményem szerint ettől is előnyösebb farmakokinetikát várhatunk, ilyen eredményeink azonban egyelőre nincsenek.

3) 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?

**Válasz:** Ilyen oxidált növényi mátrixok kapcsán általános érvényű következtetéseket véleményem szerint nem lehet levonni, ez jelentős mértékben függ az adott növényi drogtól, annak másodlagos metabolit összetételétől és az oxidatív környezetben potenciálisan keletkező metabolitok lehetséges kémiai terétől. Fenolos anyagok oxidációja során sok esetben keletkeznek olyan kinon termékek, amelyek anyavegyületeiknél jóval reaktívabbak, és Michael akceptorként képesek pl. fehérjék egyes

aminosavjaihoz kovalens kötéssel irreverzibilisen kötni. Ez vezethet anyavegyületüknél toxikusabb anyagok felszaporodásához, amelyek ugyanakkor pl. a Keap1/Nrf2 jelátvitel jelátvitel adaptív választást indukálva fokozott antioxidáns hatást is kiválthatnak (Kato & Suga, 2018). A vörösbor antioxidáns polifenoljainak oxidációja (pl. rezveratrol --> viniferinek) is jelentősen, és sok szempontból előnyösen változtatja meg a farmakológiai hatásspektrumot (pl. Zghonda et al., 2011; Beumont et al., 2022). A magasan oxidált állapot adott esetben kifejezetten szükséges is egyes növényi drogok biztonságos alkalmazhatóságához. Erre jó példát kínálnak az antrakinon tartalmú hashajtó növényi drogok, amelyeknél a kellemetlen gasztrointesztinális mellékhatások leginkább a redukált formákhoz köthetőek; ezért pl. a kutyabenge kéreg (*Frangulae cortex*) biztonságosan csak egy éves, a kívánt oxidációs szintet biztosító tárolás után alkalmazható (EMA, 2019).

Végezetül szeretném még egyszer megköszönni Professzor Úrnak értekezésem alapos bírálatára fordított munkáját és gondolatébresztő, konstruktív észrevételeit. Tisztelettel kérem válaszaim elfogadását.

Szeged, 2022. 06. 02.



Hunyadi Attila

*A válaszban hivatkozott források listája:*

Beumont, P. et al. (2022) In the shadow of resveratrol: biological activities of epsilon-viniferin. *J Physiol Biochem*, Doi: 10.1007/s13105-022-00880-x

Committee on Herbal Medicines Products (HMPC) (2019): Assessment report on *Rhamnus frangula* L. cortex, EMA/HMPC/483550/2018

Hornok, S. et al. (2016) An unexpected advantage of insectivorism: insect moulting hormones ingested by song birds affect their ticks. *Sci Rep*, 6, 23390.

Hornok, S. et al. (2019) Ecdysteroids are present in the blood of wild passerine birds. *Sci Rep*, 9, 17002.

Hornok, S. et al. (2022) Arthropod moulting hormones (ecdysteroids) are present in the blood of insectivorous bats. *Mam Rev*, Doi: 10.1111/mam.12283

Kato, Y. & Suga, N. (2018). Covalent adduction of endogenous and food-derived quinones to a protein: its biological significance. *J Clin Biochem Nutr*, 62(3), 213–220.

Qin, C. et al. (2021) Determination of Protoapigenone in Beagle Dog Plasma by LC–MS/MS: Application to a Pharmacokinetic Study. *Rev Bras Farmacogn*, 31, 772–778.

Zghonda, N. et al. (2011) Greater effectiveness of ε-viniferin in red wine than its monomer resveratrol for inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Biosci Biotechnol Biochem*, 75, 1259-1267.

Wei, A. et al. (2013), Determination of protoapigenone in rat plasma by high-performance liquid chromatography with UV detection and its application in pharmacokinetic studies. *Biomed Chromatogr*, 27, 1452-1456.