

**Bírálat Dr. Hunyadi Attila „ A kémiai tér természetes anyagokon alapuló bővítése új bioaktív
anyagok előállítására” c. MTA doktori értekezéséről**

Dr. Hunyadi Attila a Szegedi Tudományegyetem GYTK Farmakognóziái Intézetében készítette MTA doktori értekezését, melyben egy évtizedes kutatómunkáját foglalta össze. Az értekezés alapjául 27 db angol nyelvű közlemény szolgál, amelyekből a Jelölt 21-ben első vagy beküldő szerző. Ezek összesített hatástényezője 95,7, ezekre 150 hivatkozást kapott az értekezés benyújtásáig. Megállapíthatjuk, hogy Hunyadi Attilának érdemi hozzájárulása volt az értekezése alapjául szolgáló publikációk létrejöttében.

Ezen túlmenően a Szerző további 17 cikket is megjelöl munkásságából, amelyek szintén az értekezés tárgykörébe tartoznak. A megjelent közlemények magas színvonalúak, magas impakt faktorú folyóiratokban publikálták azokat, mint pl.: J. Med. Chem., Tetrahedron Letters, ACS Med. Chem. Lett., Frontiers Pharmacol. stb. Megjegyzem, hogy a jelölt eddigi (2022. febr.) 98 db angol nyelvű közleményeire 894 db független hivatkozást kapott, h-indexe 18. Ezek a tudományometriai mutatók bőven meghaladják az értekezés benyújtásával szemben támasztott követelményeket az MTA Kémiai Tudományok Osztályán.

Az értekezés három fő tartalmi részre tagolódik: az ekdiszteroidok izolálása és kémiai átalakításai, protoflavon származékok előállítása és vizsgálata, és a kémiai tér antioxidáns kiterjesztésének vizsgálata hidroxifahéjsav alapvázú modellvegyületek segítségével. Az értekezés két tartalmi síkon fut: az egyik maga az értekezés szövege, a másik az összetett, néhol túlzottan is tömör ábrák sorozata a részletes magyarázatokkal. Az értekezés példamutató és rendhagyó abban is, hogy egy új szemléletmódú kutatás rajtkőének estleg mérföldkőének szánja a szerző, nem pedig egy kutatási periódus lezárásának. Bár a szerző számos átütő eredményt közöl, ezeket mindössze 5 db tézispontba sűrítette. Ez sem szokványos.

Az értekezésben a szerző a szerves kémiai preparatív eszköztár széles skáláját vonultatja fel, a CPC elválasztást, áramlásos kémiát, mikrohullámú szintézist, fotokémiai reakciókat, ill. a gyógyszerkutatásban használatos *in silico* dokkolást, vagy éppen az elméleti kémiában alkalmazott DFT-számításokat és a biológia kísérletek során kapott eredmények statisztikai módszerekkel történő sikeres és meggyőző interpretációját említem. Az NMR spektrumok értelmezése, ezek alapján történő szerkezetazonosítás szinte rutin eljárás (73. o.), amely szintén a Jelölt szakmai hozzáértését dicséri. Szintén tetszett a **13/20** vegyületek relációjában a dezmotrópia felismerése vagy a **73** vegyület előállítására használt fenilboronsavas védelem módszere is (48. o.).

Kutatómunkája során számos nemzetközi kapcsolatot épített ki Franciaországtól az USA-n át Szerbiáig vagy éppen Tajvanig. Ami szintén nagyon tetszett az értekezésben az új látásmód, a kutatócsoport

szervezése, mindezt anélkül, hogy valakitől „megörökölte” volna. Talán az egyetlen örökség a Szegedi Tudományegyetemen és jogelődjein a több évtizede működő, nemzetközi hírű, a szteránvázis vegyületek kutatásával foglalkozó iskola. A jelölt munkájával méltó módon öregbítette ennek az alkotó közösségnek a hírnevét.

Maga az értekezés olvasmányos, szép kivitelű, de tartalmaz formai hibákat, nehezen érthető mondatokat. Például: „A fenti jól ismert példáktól elvonatkoztatva a természetes anyagokra általánosságban is jellemző a nagy gyógyszerkutatói jelentőség (10. o.)” Talán a „természetes anyagok nagy gyógyszerkutatói jelentőséggel bírnak” jobban hangzik. Másik példa: „Különösen az anabolikus hatás nagy tudományos, és (étrend-kiegészítőkénti alkalmazása lásd 1. tézis) piaci érdeklődést is kiváltott” (17. o.). A mondat értelme szerint nagy cégek anabolikus hatást vásárolnának... A 25. oldalon szintén rosszul szerkesztett mondatot találunk: „Ez az eredmény jól illusztrálja az ilyen kivonatok nagyléptékű feldolgozásában rejlő természetes anyag kémiai lehetőségeket.”

Sok problémám volt a szóhasználattal ill. egybeírás/különírás kérdéseivel is. A „szabad gyök” külön szó a Fodorné Csányi P.; Fábrián, P.; Hőnyi, E. Kémiai helyesírási szótár (Műszaki Könyvkiadó, Bp. 1982.) szerint. A szerző egybeírta pl. a 39, 77, 91 oldalakon. Ugyanakkor, ha a „szabad gyök” jelzős szerkezet része, egybeírandó pl. szabadgyökös (84. o), míg a „szabadgyök-fogást” (75. o.) talán kötőjellel írnám.

További formai hibák: nincs 1. ábra, de kétszer van 3. ábra (23. és 26. o.). EOAC helyett EtOAc (26. o.), ösztrogénreceptor-kötődés kötőjellel (17. o.) írandó. A Jelöltnek a 16. ábrán fel kellett volna tüntetni a „□” jelentését az inzertben, ill. a 62. oldal 27. ábráján jelölhette volna a további reagenseket.

Az irodalomjegyzék 99. oldalán az 59. és 60. hivatkozásnál a folyóirat rövidítéseknél használ pontot a többi esetben nem. A 104. hivatkozásnál nem adott meg kiadót, míg a 148. hivatkozásnál rossz a folyóirat rövidítése.

Mindezekon túl a legzavaróbbnak a „reaktív nitrogén fajták és reaktív oxigén fajták” kifejezést találtam. Egyrészt a „fajta” főleg a biológiai tudományos terminológiában használatos, másrészt ezen részecskék megnevezésére van jól bejáratott és elfogadott tankönyvi terminológia: „reaktív oxigén/nitrogén intermedier” vagy „reaktív oxigén/nitrogén származék” (Ádám Veronika: Orvosi Biokémia, Medicina, Bp., 2001, pp 297-312). A jelölt a 12. oldalon „anyagcsoportról” beszél, a vegyületcsoport talán helyesebb lett volna.

Szintén formai hibának tekintem, hogy a 23. oldalon „szegedi piacon beszerzett spenótról” ír a Szerző. Itt érdemes lett volna megadni a spenót fajtáját (Popeye v. Emilia F1 v. Monorez ?), származási helyet, évet stb., hiszen mégis tudományos igényű műről van szó.

További megjegyzésem, hogy a Szerző által az értekezés 86. oldalán jelölt **230**-as vegyület sem új, ahogy a 38. ábra feliratában a Szerző jelzi, hanem két közleményben is szerepelt előzőleg: Genet, J. P. et al. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2063; Kenji, M. et al. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 643; és szerepel egy 1991-es szabadalomban is Takeji, S. et al. EP 1991-103837.

Bírálati tisztebeli adódóan a következő kérdéseket teszem fel a jelöltnek:

- 1.) A 24. oldalon lévő 1. Táblázatban feltüntette a VerdeFit készítményből izolált ekdiszteroidok m/m%-os mennyiségét 20E vegyületre kalibrálva. Ez belső v. külső kalibráció volt? Figyelembe vették-e, hogy pl. 20E ill. **8** vegyület különböző moláris extinkciós koefficienssel rendelkezhet adott hullámhosszon?
- 2.) A **21** vegyület lézer flash fotolízis közbeni keletkezéséhez tudna-e mechanizmust javasolni? (39. o.).
- 3.) A 44. oldalon számos multidroga rezisztenciát csökkentő hatású vegyületet mutat be a szerző. Kérdésem, hogy az *O*-acetyl vegyületek **41-47** mennyire stabilisak? Pl. nincs-e acetyl vándorlás?
- 4.) A **60-90** vegyületek előállításánál a dioxolán vegyületek képződése közben (17. ábra, 48. oldal) aszimmetrikus keton ill. aldehid alkalmazása esetén egy újabb sztereogén centrum (kiralitás centrum) képződik. Az így keletkezett diasztereomer párokat sikerült-e szétválasztani és biológiai vizsgálat(ok)ban tesztelni?
- 5.) A **110-117** *O*-alkil oximok előállításánál mellett próbálkoztak-e *N,N*-dialkylhidrazonok előállításával?
- 6.) A 72. oldalon bemutatott protoflavonok redukciójakor nem tapasztalták-e a flavon C-gyűrűjének a redukcióját is?
- 7.) A Szerző értekezésének 73-74 oldalain a protoflavonok HIV-1 és EBV ellenes hatásáról ír. Van-e arról információja, hogy mi ezen vegyületek hatásmechanizmusa (reverz-transzkriptáz inhibitor, entry inhibitor, proteáz inhibitor stb.)?
- 8.) A 38. ábrán (86. o.) bemutatott, peroxinitriddel végzett bioreleváns oxidációkor nem tapasztaltak-e aromás C-nitroso vegyület képződést is?
- 9.) A **232** és **233** vegyületeknek (88.o) csak a *transz* formái képződtek? Minor komponensként nem jelentek meg a *cisz* formák?

Mindezek a megjegyzések, kérdések nem kérdőjelezik meg Dr. Hunyadi Attila munkájának minőségét és számos értékét, amelyet az alábbiakban foglalok össze:

- Annak a felismerése, hogy a *Cyanotis arachonidea* kereskedelmi forgalomban elérhető kivonatai új vegyületek (ekdiszteroidok) izolálására alkalmas nyersanyagforrások.

- Két új minor ekdioszteroid származék grammos léptékű preparatív elválasztása folyadék-folyadék kromatográfiás módszerrel.
- Növényi ekdiszteroidokból oxidatív lánchasítással és UV-lézer katalizálta fotokémiai átalakítással 27 ekdiszteroidszármazék, köztük 15 új vegyület előállítását végezték el.
- Az így előállított anyagok szisztematikus vizsgálata számos-szerkezet hatás összefüggés felismeréséhez vezetett az anabolikus/sejtvédő/antidiabetikus hatásterületen, de ezen túl módszert dolgoztak ki a posztsteron gazdaságos előállítására és az ekdiszteroidok körében elsőként ismerte fel a dezmotrópia jelenségét.
- Felismerték, hogy apoláris ekdiszteroid acetonidok jelentős rezisztencia-csökkentő hatást fejtenek ki multidrog rezisztens és gyógyszer szenzitív tumorsejtvonalakban számos kemoterápiás szerre. Munkájuk során 58 db új vegyület előállítását, ill. további 31 vegyület szerkezet-hatás összefüggéseit tárták fel.
- Új módszert dolgozott ki protoapigenon méretnövelt előállítására.
- 69 db új protoflavon származékot állított elő és vizsgálta e vegyületek xantin-oxidáz gátló, tumor ellenes és antivirális hatását.
- Az antioxidáns hidroxifahéjsav-származékokból reaktív oxigén- és nitrogénszármazékok segítségével diverzitás orientált szintézist hajtott végre, amely új lehetőséget tárt fel a vegyületek hatásának értelmezésére és hatásos szerkezetek felismerésére.

A fentiek alapján kijelenthetjük, hogy dr. Hunyadi Attila jelentősen hozzájárult az ekdiszteroidok a protoflavonok kémiájának fejlesztéséhez és az antioxidánsok oxidatív átalakulásaival létrejött új vegyületcsaládok által nyújtott lehetőségek felismeréséhez. Így sikeres védés után javasom Számára az MTA doktora cím odaítélését.

Pécs, 2022. febr. 21.



Dr. Kálai Tamás

egyetemi tanár, az MTA doktora