

Opponensi vélemény Hunyadi Attila akadémiai doktori értekezéséről

Hunyadi Attila „*A kémiai tér természetes anyagokon alapuló bővítése új bioaktív anyagok előállítására*” címmel doktori értekezést nyújtott be az MTA doktora cím megszerzésére. A munkával kapcsolatos véleményemet az alábbiakban foglalom össze.

Témaválasztás, újdonságtartalom, általános értékelés

A dolgozat alapját képező kutatás a SZTE Farmakognóziái Intézetében, széleskörű nemzetközi együttműködés keretében valósult meg, a PhD fokozat 2007-es megszerzése óta eltelt közel 15 évben. Témaválasztása szorosan kapcsolódik az Intézetben folyó, természetes anyagok biológiai hatását felderíteni célzó kutatási programhoz. Ezen belül is a Szendrei Kálmán és Báthori Mária professzorok által elindított és művelt ekdiszteroidok vizsgálatához. Hunyadi Attila a neves elődök méltó utódjának bizonyul. A dolgozat 5 tézispont köré felépített, igen színvonalas, sok új tudományos eredményt felmutató munka, mely 27 rangos nemzetközi folyóiratban publikált közleményen alapszik, melyek közül 6-ban első és 16-ban utolsó szerző, egynek pedig egyetlen szerzője. Teljes munkásságára vonatkozó szcientometriai adatai, mind a közlemények számát, mind hatástényezőjét és hivatkozásait illetően, rendkívül meggyőzőek.

A doktori munka célja új bioaktív anyagok előállítása és vizsgálata, nagyjából az ekdiszteroidok körében (1-3. tézisek), valamint a protoflavonoidok (4. tézis) és antioxidáns metabolitok (5. tézis) esetében. Mindezt felfűzve, egy általánosabb koncepció köré, mely a természetes anyagokon alapuló kémiai tér bővítését célozza, ezzel az originális gyógyszerkutatás számára szolgál új lehetőségekkel. Emiatt a témaválasztás korszerűsége, újdonságtartalma megkérdőjelezhetetlen. A munka értékét meghatározza, hogy a jelölt igen nagyszámú vegyület előállítását és *in vitro* farmakológiai vizsgálatát végezte el (vagy, utóbbi esetén vett részt az eredmények kiértékelésében), továbbá az, hogy az előállított anyagok közel 70%-a (144/211) új vegyület. Kutatási eredményeivel értékes, új ismeretekkel gazdagította a vonatkozó területen a szerkezet-hatás összefüggéseket, elősegítve ezzel az új potenciális gyógyszermolekulák megtalálását.

Új tudományos eredményként ismerem el az alábbiakat

Ekdiszteroid tartalmú étrend-kiegészítőknél termékhamisítás kimutatását, amikor is spenót helyett *Cyanotis arachnoidea* kivonat jelenlétét igazolták, az azokban előforduló ekdiszteroidok izolálásával és azonosításával.

Minor komponensek izolálására alkalmas folyadék-folyadék kromatográfiás analitikai módszer kidolgozását a fenti növény kereskedelmi kivonatából, melynek során grammos mennyiségben sikerült két korábban alig hozzáférhető fitoekdiszteroidot (dakrihainanszteront és kaloniszteront) előállítani, melyek további félszintetikus származékok kiindulási anyagaként szolgáltak.

Potenciálisan anabolikus és/vagy antidiabetikus hatású, oxidált ekdiszteroidok, továbbá tumorelles, illetve tumor rezisztencia csökkentő hatású apoláris származékok (észterek, acetonidok) előállítását és farmakológia vizsgálatát és az itt felállított szerkezet-hatás összefüggéseket.

A B gyűrűben nem aromás, ezért különleges térszerkezetű protoflavonoid analógok előállítását, az ehhez szükséges kiindulási anyag, a protoapigenon apigenonból történő, egy lépéses felszintetikus előállításának kidolgozását.

Továbbá, hogy elsőként mutatta ki a protoapigenon 1'-*O*-propargil-éter származék (**138**) xantin-oxidáz enzim gátló hatását, mely enzim a köszvény és más oxidatív stresszel összefüggő kórképekben fontos szerepet játszik, ezért jó gyógyszercélpont lehet.

Végül, a hidroxifahéjsav származékok példáján igazolva, új diverzitás-orientált stratégia megfogalmazását a gyógyszerkutatás számára.

Formai értékelés, kritikai észrevételek

A dolgozat 108 oldal terjedelmű, 5 táblázatot és 41 ábrát tartalmaz. A feldolgozott irodalmi hivatkozások száma 231, ami tükrözi a jelölt széleskörű jártasságát a vonatkozó szakirodalomban. Nyelvezete szabatos, világosan fogalmazott és szinte olvasmányosnak mondhatnám. Logikusan végigvezeti az olvasót az igen összetett és szerteágazó kutatási témában.

Helyesírási hiba, elütés csak elvétve található (pl. 14. oldalon: szétfeszíteni, szétfeszítené helyett; 55. oldalon, 22. ábra aláírásnál: **121** vegyület helyesen E és Z-oxim-éter; 83. oldalon: nuroprotektív; 86. oldalon: hidroxifahéjavak). Az utalásoknál, visszahivatkozásoknál már több hiba fellelhető, ami különösen a vegyületeknél a számmal történő hibás utalás miatt helyenként zavaró. Néhány ilyen: 30. oldalon: lásd 4.1 fejezet 17. oldal, helyesen 18. oldal; 37. oldalon: 10B ábrán látható, helyesen 11B; 54. oldalon: 24. ábra aláírásánál a prosztszteron (**90**) számmal van jelezve, (**21**) helyett; 64. oldalon: butil származék (**133**), helyesen (**136**); 78. oldalon: 34. ábra aláírásánál [S25], helyesen [S26].

A jelölt láthatóan nagy munkát fektetett abba, hogy a kémiai szerkezeteket bemutató ábrákat minél tömörebben szerkessze meg. Ezek minősége kiváló, és áttekintésüket a logikus felépítés segíti. Néhány ábra ugyanakkor túl tömörre sikerült, a feliratok, számok nem olvashatók. Különösen ilyen a 4. ábra, melynek minősége is kifogásolható. Hasonlóan 32. ábra E paneljén nem olvasható minden.

Tartalmi értékelés, kritikai észrevételek, kérdések

A dolgozat felépítése eltér a szokásos akadémiai doktori értekezésektől, mivel egy két oldalas általános bevezetést követően a célkitűzést fogalmazza meg, majd 5 tézisre bontva mutatja be az anyagot. Mindegyik tézis egy tömör eredmény-összefoglalással kezdődik, mellyel szinte felkelti az olvasóban a kíváncsiságot a részletek iránt. Külön tézisenként ismerteti a vonatkozó irodalmat. Az eredmények bemutatását pedig jól szolgálják a szemléletes ábrák. Ez az újszerű szerkesztés teljes mértékben elnyerte az opponens tetszését. Talán egyetlen

hátrányként az említhető, hogy a kísérleti rész leírása helyenként a szövegben szerepel, többnyire pedig az ábrák aláírásánál. Nincs tehát egy részletes Módszerek, eljárások fejezet. Mivel azonban a közleményekben a pontos eljárás leírások szerepelnek, a reprodukálhatóság biztosított.

A munka a diverzitás-alapú gyógyszerkutatói stratégia három lehetséges megközelítésére mutat be példát. Az első az ekdiszteroidok, mint természetes eredetű kismolekulás anyagcsoport funkcionálizálása a kémiai tér bővítése érdekében, minél nagyobb szubsztitúciós változatosságra törekedve. A második megközelítés arra mutat rá, hogy eltérő 3D szerkezetű protoflavonoid származékok potenciálisan új farmakológiai lehetőséget tárnak fel. Míg a harmadik, talán a leginkább filozofikus változat, az antioxidánsok metabolit-tér kiterjesztésében és vizsgálatában rejlő gyógyszerkutatói potenciálra mutat rá.

Néhány észrevétel, kérdés, amire választ várok:

1. A dolgozat címét túl általánosnak tartom. Ez a cím minden természetes alapú szintetikus munkára érvényes lehet. Helyesebb lett volna utalni a három konkrét vizsgált vegyületcsoportra.
2. VF termékek analízise egy tételből történt, holott az összetétel étrend-kiegészítőkről lévén szó, tételről, tételre változhat. Végeztek-e azóta, vagy tervezik-e további tételek vizsgálatát összehasonlítás céljából, és az összetevők natív jellegének igazolását?
3. A 3. ábrán az RP-HPLC kromatogramon a komponensek fordítva vannak feltüntetve. **13** a polárosabb vegyület, annak kell elsőként megjelennie a kromatogramon.
4. A **13** és **20** dezmotrópok esetén tapasztalt eltérő bioaktivitás a protein kináz B (Akt) foszforilációjára, véleményem szerint inkább tulajdonítható a célponton való kötődésbeli különbségnek, mint sejtbefutásnak, tehát a farmakokinetikának, hiszen a két anyag polaritásában, ionizációs képességében nincs különbség. Ennek kapcsán kérdésem, hogy a kémiai tér bővítésénél milyen vezérelv érvényesült? Lipofilitás növelése, sav-bázis kémiai tulajdonság megváltoztatása szempont volt-e?
5. Az önrendező, szkvalén-ekdiszteroid nanorészecskék előállítását és vizsgálatát, nagyon érdekesnek és előremutónak tartom. A savrezisztens apoláris szubsztitúció lehetőségét említi a 2,3-acetonid helyett. Milyen helyettesítések jöhetnének szóba?
6. Mit jelent a protoflavonok hatásmechanizmusa kapcsán említett ataxia teleangiectázia?
7. A 31. ábrán a protoflavonoidok A gyűrűjére vonatkozó szerkezet-hatás összefüggéseket mutatja be. Számomra nem derül ki, milyen csoportokra vonatkoznak az a-d jelzések?
8. A 79. oldalon három pontba szedve indokolja, hogy az 5. tézisnél alkalmazott koncepció miért jelölhet ki különösen érdekes kémiai teret a gyógyszerkutatás számára. A harmadik pont, elég homályos megfogalmazását kifejtené konkrétan?

9. Végül, minden tézispont befejezésénél a továbbfejlesztés többirányú lehetőségét vetíti fel. Összességében mit tart a legígéretesebb molekulának, amire, mint „lead-re” egy kutatási programot leginkább érdemes lenne indítani?

Összegezve, Hunyadi Attila, a doktori értekezésében összefoglalt tudományos eredményeivel jelentősen bővítette az ekdiszeroidok és a protoflavonoidok szerkezet-hatás összefüggéseire vonatkozó ismereteket. A munka külön érdemének tartom, hogy törekedett az alkalmazott reakciók mechanizmusát is értelmezni, valamint esetenként a farmakológiai eredményeket *in silico* dokkolással is alátámasztani.

Mindezek alapján, a dolgozatot nyilvános vitára alkalmasnak tartom és sikeres védelem esetén az MTA doktori cím odaítélését támogatom.

Budapest, 2022. január

Takácsné Novák Krisztina

Takácsné Novák Krisztina
egyetemi tanár, az MTA doktora