

A bírálóbizottság értékelése

Buglyó Péter akadémiai doktori értekezésében potenciálisan rákellenes sajátosságú, s így gyógyászati felhasználási lehetőségekkel kecsegtető fémkomplexek (ki)fejlesztésével, és ezek (elsősorban vizes oldatbeli) jellemzésével kapcsolatos kutatásait mutatja be. Az elmúlt bő másfél évtizedet átfogó kutatásokat az motiválta, hogy a kemoterápiás kezelésekben a mai napig elterjedten alkalmazott Pt(II)-alapú komplexek nem megfelelő szelektivitására, és a jórészt ehhez köthető mellékhatásaikra lehetséges megoldásokat találjon.

A potenciális gyógyszerjelölt fémkomplexek fejlesztéséhez három alapvetően eltérő stratégiát alkalmazott.

- (i) Elsőként tanulmányozta fémorganikus, félszendvics szerkezetű platinafémionok, illetve a palládium(II)ion kölcsönhatását mintegy 50, főként oxigén donoratomokat tartalmazó (bio)ligandummal, s a megfigyelt részecske speciáció, a képződő komplexek stabilitása és szerkezete alapján ezeket a rendszereket összehasonlító elemzésnek vetette alá, szem előtt tartva a biológiai hatásosság szempontjából lényeges tulajdonságokat.
- (ii) Megállapította, hogy a rákos sejtekre jellemző oxigénhiányos körülmények mellett jó eséllyel redukálódó, és ezzel aktiválható vegyes ligandumú Co(III) komplexek segítségével a már dokumentáltan rákellenes hatású molekulák felszabadíthatók lehetnek a megcélzott, kóros sejtekben.
- (iii) Az előbbi stratégiát tovább gondolva olyan ambidentát, két eltérő donoratom-preferenciájú fémion megkötésére alkalmas molekulákat tervezett, fejlesztett és vizsgált, melyek az igazoltan citotoxikus hatású (fémorganikus) platinafémionok mellett a prekurzorként szolgáló inert, Co(III)-egységhez is kapcsolódni képesek. Ez a vegyes ligandumú, heterodinukleáris fémkomplex konstrukció a megfelelően kiválasztott ligandummal/ligandumokkal nemcsak a hatóanyag(ok) célzott bejuttatása, de a támadási mechanizmusok egymást erősítő hatása révén is előnyös lehet.

A három kutatási stratégiához igazodó kísérletek nagy volumenű szintetikus munkát is megköveteltek. Ez a preparatív munka egyebek mellett magába foglalta több fémorganikus platinafémion prekurzorának szintézisét, új peptid és peptid-hidroxámsav konjugátum bioligandum, valamint ezek prekurzor vegyületeinek előállítását, fenantrolin és flavonol származékok, továbbá egy- és többmagvú platinafém- és Co(III) szilárd fémkomplexek szintézisét is.

A tanulmányozott fémion-ligandum rendszerek karakterizálásához jelentős számú oldategyensúlyi és szerkezetvizsgáló technikát használt, melyek közül kifejezetten hangsúlyos volt a pH-potenciometriás titrálások, az NMR (elsősorban ^1H) spektroszkópia, tömegspektrometria és a ciklikus voltammetria alkalmazása. A megfelelő oldatbeli stabilitású, optimálisnak tűnő koordinációs módú/geometriájú, illetve – ahol ez releváns – ideális redoxi tulajdonságú fémkomplexek egy részét biológiai tesztekhez választotta ki. Ezek közé tartozott azok lipofilitásának/hidrofilitásának jellemzése, a vér, valamint a sejtek makromolekuláris összetevőivel (pl. HSA, DNS) történő kölcsönhatásuk tanulmányozása, továbbá enziminhibíciós és különböző *in vitro* citotoxicitás vizsgálatok kivitelezése. Az említett három stratégia alapján megtervezett ligandum-fémion rendszerek tanulmányozásához alapvető volt a félszendvics szerkezetű fémorganikus Ru(II)-, Os(II)- és Ir(III)-ionok vizes oldatbeli, klorid- vagy nitrátion tartalmú háttéreltrolit jelenléte mellett végbemenő hidrolízis folyamatainak leírása, és az ezekhez rendelhető hidrolízis állandók meghatározása. Ezek olyan alapvető termodinamikai/egyensúlyi adatok, melyek korábban

teljesen hiányoztak a szakirodalomból, ugyanakkor ezek ismerete nélkül az említett fémionok vizes oldatbeli folyamatai kvantitatív módon nem jellemezhetők.

A bizottság kiemeli, hogy a bioszervetlen / biokoordinációs kémiai kutatási terület fejlődése szempontjából kifejezetten hasznosak a fémorganikus platinafémionok vizes oldatbeli hidrolitikus folyamatait feltáró alapvető termodinamikai adatok, továbbá az a kritikai elemzés, mely ezeknek a fémionoknak főként O-donoratomú (bio)ligandumokkal való komplexképződési sajátságait, a komplexek stabilitását és oldatbeli szerkezetét veti össze. Noha Buglyó Péter akadémiai doktori értekezése alapvetően alapkutatási témájú, némelyik kiválasztott rendszerrel, pl. a $\{(2x2N)(2O)\}$ koordinációs környezetű Co(III)-komplexekkel, illetve ambidentát ligandumok Co(III)-Ru(II) vegyesmagvú komplexeivel nyert citotoxicitás eredmények kifejezetten ígéretesek a jövőbeni terápiás hasznosíthatóság szempontjából.

Buglyó Péter mindhárom megcélzott kutatási területen figyelemre méltó eredményeket ért el, amit az értekezés alapjául szolgáló 30, a terület meghatározó folyóirataiban megjelent publikáció, és a bemutatott előadás is hűen tükröz. A tézispontokban foglalt valamennyi tételét a bírálók, illetve a bizottság új tudományos eredményként elfogadta.