

Bírálat

Perjési Pál: „*A SZERKEZET, LIPOFILITÁS, TIOL-REAKTIVITÁS ÉS DAGANATSEJT CITOTOXICITÁS KÖZÖTTI KAPCSOLATOK TANULMÁNYOZÁSA KALKONOK ÉS GYŰRŰS KALKON-ANALÓGOK KÖRÉBEN*” című doktori értekezéséről

Perjési Pál MTA doktori értekezésében az elmúlt harminc évben, kandidátusi értekezésének megvédése óta elért kutatási eredményeit foglalta össze. A kalkonok és gyűrűs származékaik hatékony előállításának, fizikai-kémiai tulajdonságaiknak és biológiai hatásaiknak a feltárása rendkívül időszerű, fontos kutatási terület. Az előállított nagyszámú vegyület lipofilitásának, elektroneloszlásának, konformációs tulajdonságainak és gyógyszerhatástani szempontból fontos anyagokkal (pl. GSH, NAC) szembeni reaktivitásának meghatározása és a mért paraméterek alapján szerkezet-hatás összefüggések keresése nagyban segíthetik új, elsősorban a daganatos betegségek terápiájában használható hatóanyagok fejlesztését.

Jelölt kutatómunkája elsősorban a PTE Gyógyszerészeti Intézetben végzett szintetikus munkán alapul, de a különböző szerkezeti, biológiai vizsgálatok elvégzéséhez széleskörű, sikeres hazai és nemzetközi együttműködést alakított ki, ami jól mutatja Jelölt kutatósszervező, iskolatermető kvalitásait.

E szerteágazó, a kalkonszármazékok körében végzett szintetikus és szerkezeti kémiai valamint *in vitro* és *in vivo* megvalósított biológiai vizsgálatok során elért eredmények összefoglalását olvashattam a doktori disszertációban.

Perjési Pál az általa elért új tudományos eredményeket 147 számozott oldalt tartalmazó dolgozatban mutatta be, és 10 oldalas téziszfüzetben összegezte. A dolgozat felépítése arányos, a bevezetés (4 oldal) és a kutatások háttérét bemutató (24 oldal) részek után tömören megfogalmazta a munka fő célkitűzéseit (1 oldal), majd ismertette a használt kísérleti módszereket (7 oldal). A dolgozat legnagyobb terjedelmű része az eredmények és diszkusszió (69 oldal), amit a tézisszerű összefoglalás (3 oldal) és az elért eredmények gyakorlati hasznosíthatóságát bemutató rövid fejezet (2 oldal), valamint az olvasó számára jól követhető módon felosztott irodalomjegyzék követ.

A bíráló számára nagy segítséget jelentett a bírálat elkészítésekor, hogy a szerző jól elkülönítette a mű alapját képező 39 saját közleményét az ugyancsak a témához kapcsolódó 37 saját közleményétől, valamint a munkához nem kapcsolódó saját (84 db) és egyéb irodalmi hivatkozásoktól. Fenti számszaki adatokból is megállapítható, hogy Perjési Pál az elmúlt

évtizedekben rendkívül intenzív és sikeres kutatómunkát végzett, doktori disszertációjának anyaga nagyrészt nívós nemzetközi szakfolyóiratokban került publikálásra.

A téma megértését nagyban segítette az, hogy a szerző dolgozat 2. fejezetében jó áttekintést adott a kalkonok és származékaik kémiai szintéziséről, a vegyületcsalád fizikai-kémiai, spektroszkópiai jellemzőiről, tér- és elektronszerkezeti sajátosságairól, valamint az ismert vegyületek gyógyszerészeti tulajdonságairól és daganatellenes hatásmódjairól.

A munka során alkalmazott mérési és kísérleti módszerek leírásán túl, az eredmények értékelése során is kiemeli Perjési Pál, hogy a legtöbb kísérleti eredménye, főleg a biológiai vizsgálatoknál, több párhuzamos mérés átlagából adódik, ami növeli az eredmények és ezek alapján levont következtetések megbízhatóságát.

A saját eredményeit Jelölt jól szerkesztett, követhető, logikus felépítésű fejezetben mutatja be, noha a rengeteg szintetikus, spektroszkópiai, számítási kémiai és biológiai vizsgálati eredmény tömör, érthető összefoglalása nem volt egyszerű.

Kiemelendő, hogy Perjési Pál kísérleti eredményeinek interpretációja során, ahol ez lehetséges, összeveti a megfigyeléseket a szakirodalomban addig közölt hasonló megfigyelésekkel. Minden alfejezet végén néhány mondatban összefoglalja a fejezetben bemutatott eredmények lényegét, ez nagyban segítette a szerteágazó kísérleti munkából levont következtetések, új felismerések megértését.

Összességében megállapítható, hogy a dolgozat számos új, széleskörű gyakorlati alkalmazásra is alkalmas tudományos eredményt tartalmaz. A dolgozat 5. fejezetében leírt és a 6. fejezetben, illetve a tézisekben összegzett új tudományos eredményeket Jelölt saját tudományos eredményeinek ismerem el.

A dolgozat, mint írásmű nem könnyű olvasmány, de gondosan szerkesztett, jól áttekinthető, elírás sajtóhiba csak elvétve fordul elő. (pl. a 33. oldal alján a „Kontroll kísérletek során...” kezdetű mondat kétszer szerepel egymás után; 46. oldal 4. táblázat alatti mondat „Amint az a 4. táblázatban látható...” hibás, helyesen: „Amint az a 3. táblázatban látható....”; 57. oldalon lap aljától felfelé 3. sor elején: „megegyező” helyesen: „megegyező”; 102. oldal felülről 13. sorban kezdődő mondat „Ebben az esetben a **7b** és **7c** kezdeti (35. táblázat)” végén a táblázatszám téves, helyesen „33. táblázat”; a 6. fejezet alponjtainak számozása „3.1, 3.2...” célszerűen 6.1, 6.2, stb.lehetett volna.)

A dolgozat olvasása közben az alábbi megjegyzések, kérdések merültek fel bennem, melyre tisztelettel várom Jelölt válaszát.

1. A dolgozat 43. oldalán az 5-7 vegyületek fény hatására végbemenő *E/Z* izomerizációjának időfüggő kísérleteiről számol be. A kísérleti eredmények interpretálásakor a termodinamikai egyensúly elérésekor mért *E/Z* arány gyűrűtagszám szerinti, illetve a benzilidén molekuláriszubsztituenseinek minősége szerinti változásáról ír. Kérdésem, hogy a *Z* izomer keletkezésének sebessége is változik az említett szerkezeti változások függvényében, vagy az izomerizáció kinetikája nem függ ezektől?
2. A dolgozat 80. oldalán írja, hogy „A **7c** vegyület nem befolyásolta jelentősen a redukált glutation-szintet (GSH), de szignifikáns mértékben megnövelte az oxidált glutation (GSSG) mennyiségét.”, majd néhány sorral lejjebb: „Párhuzamosan folyó vizsgálataink során HPLC-MS módszerrel igazoltuk, hogy sejtmentes (pH 8,0; GSH:kalkon mólarány=10:1) körülmények között mind a **7b**, mind a **7c** gyűrűs kalkon-analóg Michael-addíciós reakcióban reagál redukált glutationnal [D33].” „Későbbi eredményeink és irodalmi adatok ismeretében ez a tapasztalat egyrészt a két vegyület alacsony tiol-reaktivitásával [D34], másrészt a glutation-S-transzferáz (GST) enzim esetleges gátlásával magyarázható.”
Kérdésem: A dolgozat beadása óta sikerült-e kísérletekkel bizonyítani a modellvegyületek GST gátló hatását? Hiszen, ahogy írta ilyen GST gátló szerek fontosak lehetnek gyógyszer-rezisztens tumorsejtek újraérzékenyítésében.
3. Kísérletekkel igazolták, hogy a **16a** és **16b** 4-hidroxikalkon bisz-Mannich-származékok GSH-val szemben még savas (pH 3,2) körülmények között is szignifikánsan reaktívabbak mint a **4b**, **4c**, **4r** és **4s** származékok. A dolgozatban több helyen az is szerepel, hogy a kalkon-származékok tiol-reaktivitása és esetleges daganatellenes hatása között összefüggés lehet, noha ezt éppen a leghatékonyabbnak talált **7c** esetében nem sikerült kísérletekkel egyértelműen alátámasztani. Ennek fényében hogyan látja, esetleg érdemes lenne-e az eddigi mérések szerint leghatékonyabb **7c** szuberon származék A gyűrűjére a **16** vegyületkehez hasonló bázikus csoportok bevitele a tiol-reaktivitás és/vagy daganatellenes hatás javítására?

Perjési Pál MTA doktori értekezésének áttanulmányozása alapján megállapítottam, hogy a műben leírt új tudományos eredmények jelentősen hozzájárulnak a kalkonok és származékaik

szerkezetének és biológiai hatásának jobb megértéséhez. A Jelölt által meghatározott fizikai-kémiai, spektroszkópiai adatok, valamint a kooperációban végzett nagyszámú *in vitro* és *in vivo* biológiai vizsgálat nagyban segítheti a vizsgált vegyületcsaládok hatás/szerkezet összefüggéseinek feltárását, megértését.

Az új tudományos eredményeket összefoglaló téziseket elfogadom és Jelölt saját eredményeinek ismerem el. Javasolom a doktori munka nyilvános vitára bocsátását és sikeres védés esetén az MTA doktora cím odaítélését.

Budapest, 2026. május 19.



Dr. Faigl Ferenc
a kémiai tudományok doktora,
prof. emeritus