



Keserű György Miklós

■ MTA TTK Gyógyszerkémiai Kutatócsoport

# Kovalens fehérje-ligandum kölcsönhatások a gyógyszerkémiaiában

**A** gyógyszerkutatás gyakorlatában hosszú időn át kerülendőnek számítottak azok a vegyületek, amelyek a szervezetben kovalens kötést alakítanak ki a fehérjék nukleofil aminosav-oldalláncjaival, illetve más endogén nukleofilekkel. Ugyanakkor viszont a jelenlegi terápiás gyakorlatban alkalmazott gyógyszerekben közel 50 olyan forgalomban lévő gyógyszert is találunk, amelynek hatásmechanizmusában meghatározó szerepet játszik a célfehérjével kialakuló kovalens kölcsönhatás [1]. Miközben az különösen nagy reaktivitással rendelkező vegyületek alkalmazását az esetlegesen fellépő hepatotoxicitási, karcinogénitási és mutagenitási, valamint a kovalens fehérjemódosítás miatt kialakuló immunogénitási problémák miatt továbbra is kerülni kell, a kovalens gátlószerek alkalmazásának számos előnye lehet [2]. Ezek között az előnyök között elsőként a nagy hatékonyságot érdemes említeni, ugyanis a célfehérjéhez kovalensen kapcsolódó gyógyszerjelölttel teljes gátlás érhető el. A kovalensen kötődő ligandum molekuláris felismerésében természetesen nemkovalens kölcsönhatások (hidrogénhidak, poláris és lipofil kölcsönhatások) is részt vesznek. A kötőhelyen nemkovalens kölcsönhatásokkal stabilizált ligandum azonban a környezetében elérhető nukleofil aminosav-oldallánccal kovalens kötést hoz létre, így a fehérje-ligandum egyensúly a komplex irányába tolódik el, és az ennek eredményeképpen megvalósuló nemegyensúlyi kötődés nagyban segíti a sokszor kiemelkedő affinitású természetes ligandumok kiszorítását. Ez a megközelítés a hagyományos nemkovalens kölcsönhatásokkal nem támadható fehérjecélpontokon (pl. flexibilis vagy felszíni kötőhellyel rendelkező fehérjéken) is hatékony lehet, ráadá-

sul segítségével rezisztens mutációkat tartalmazó célpontok is támadhatók. A gyógyszerjelölt és a célfehérje között kialakuló kovalens kötés következtében az ilyen gátlószerek reverzibilis vagy irreverzibilis kötődésüknek megfelelően nagy vagy akár végtelen nagy tartózkodási idővel kötődnek, hatástartamuk kitolódik, és alkalmazásuk a farmakokinetikai jellemzőkre kevésbé érzékeny. Ezáltal a terápiás hatás sokszor kisebb dózissal valósítható meg. A megközelítés azonban nem csak a klasszikus kismolekulás gyógyszerkutatásban jut szerephez, hiszen az elmúlt években egyre népszerűbbé váló biológiai terápiákban az antitestekhez kovalens kötéssel kapcsolt hatóanyagok, az antitest-gyógyszer konjugátumok (antibody-drug conjugate, ADC) is ezen az elven működnek [3].

Kutatócsoportunkban 2015-től kezdtünk el kovalens inhibitorok kutatásával foglalkozni, ami három fontos motivációra, a tématerület kémiai, biológiai és gyógyszerkutatási relevanciájára épült. Számunkra, kémikusok számára, különösen érdekes volt, hogy a kovalens hatásmechanizmus következtében a célfehérje aktív helyén vagy az antitest felszínén kémiai reakciók játszódnak le, amelyek specificitása sokszor eltér a szerves kémiában megszokott reakciólefutástól. Ráadásul ezek a reakciók vízben, illetve a fehérje által polarizált közegben valósulnak meg, ami új kémiai felismerésekkel is kecsegtethet. A terület biológiai érdekességét az adja, hogy a klinikai gyakorlatban jelenleg alkalmazott kovalens gátlószerek és konjugátumok többsége a fehérjék cisztein-oldalláncával alakít ki kovalens kötést. Figyelembe véve, hogy a cisztein viszonylag ritka aminosav, ráadásul az oldallánc protonáltságának megfelelően erős nukleofilként viselkedhet, fel-

téleztük, hogy ebben az esetben viszonylag gyenge elektrofilek is kellő reaktivitást mutathatnak, azaz az elektrofilek köre bővíthető. A kontrollált reaktivitás pedig, a specifikus nemkovalens kölcsönhatásokkal együtt, kellő szelektivitást biztosíthat a célfehérje tekintetében. További motivációt jelentettek azok a gyógyszerkutatási programok, amelyeket hazai és nemzetközi együttműködésben végzünk. Szlovén partnereinkkel közösen, egy nemzetközi OTKA-pályázat támogatásával, immunoproteozóma gátlószereket és antibakteriális hatású MurA inhibitorokat kutatunk, míg a Nemzeti Kiválósági Program keretei között, egy BME vezette konzorciummal együttműködésben, az onkológiában sokáig bevetetlennek tartott molekuláris célpont, a KRAS fehérje új gátlószereit keressük. E célpontok esetében a kovalens gátlás specificitási (immunoproteozóma), hatékonysági (MurA) és rezisztenciakezelési (KRAS) szempontból is ígéretes megközelítés lehet.

A jelenleg fejlesztett, illetve már forgalomba került kovalens gátlószerek többségében a kovalens kötés kialakításáért felelős reaktív csoport (warhead) leggyakrabban Michael-akceptor, ezen belül is akrilamid vagy helyettesített akrilamid-származék. Kiindulva abból a tényből, hogy a szerves kémiában számos, nukleofilekkel lejátszódó reakció típus ismert, munkánk kezdeti szakaszában célul tűztük ki a fehérjék kovalens módosítására alkalmazható reakciók körének vizsgálatát. Ebből a célból egy elektrofil fragmensekből álló vegyületet hoztunk létre, amelyben összesen 36 féle reaktív csoport szerepel összesen 138 fragmensben. Egy-egy reaktív csoportot 3–5 fragmenssel reprezentáltunk különböző alapvázakon úgy, hogy az alapvázak méretét az esetlegesen kialakuló nem-



kovalens kölcsönhatások minimalása érdekében a lehető legkisebbnek választottuk. A reaktív fragmens-könyvtár segítségével a Michael-addíció ( $Ad_{NM}$ ) mellett további négy reakciótípus vizsgálatára nyílt lehetőségünk: megvalósíthatunk nukleofil addíciókat ( $Ad_N$ ), nukleofil szubsztitúciókat ( $S_N$ ), addíciós-eliminációs ( $Ad_N-E$ ) reakciókat és oxidációkat ( $Ox$ ). Az egyes elektrofil fragmensek jellemzésére hierarchikus tesztrendszert hoztunk létre, amelyben az egyes reaktív funkcionálisok és reakciótípusok ciszteinnel szembeni reaktivitását és szelektivitását kívántuk vizsgálni (1. ábra).

A cisztein-oldallánc kénatomjával szemben mutatott reaktivitás jellemzésére egy egyszerű modellvegyülettel, a glutationnal (GSH) végzett reakciót használtuk fel [4]. A reakciót előbb kvantumkémiai számításokkal jellemeztük abból a célból, hogy az egyes elektrofil fragmensek reaktivitásáról képet kaphassunk. Ezt követően pedig a fragmenseket a GSH-tesztben kísérletileg is vizsgáltuk. A kísérletek során az egyes fragmenseket vizes pufferben reagáltattuk GSH-val, miközben egy párhuzamos vizsgálatban meghatároztuk a fragmensek pufferben mutatott stabilitását. A fragmensek időbeli fogyását HPLC-vel, illetve amennyiben ez nem volt lehetséges, NMR-rel követtük. A reaktivitást és a stabilitást, pszeudo-elsőrendű reakciót feltételezve, a megfelelő felezési idővel jellemeztük. A felezési idők elemzése alapján azokat a fragmenseket tekintettük reaktívoknak, amelyeknek GSH-val szemben mutatott felezési ideje kisebb volt 50 óránál. Stabilitási kritériumként pedig a biológiai vizsgálatokban szokásos 1 órás inkubációs időt választottuk, az alkalmas fragmensektől megköveteltük, hogy a pufferben mért felezési idejük ezt időtartamot meghaladja (1. táblázat).

A megfelelő reaktivitású és stabilitású elektrofil fragmensek cisztein-szelektivitását egy célszerűen választott nonapeptiddel való reakcióban vizsgáltuk. A fragmenseket, a GSH teszthez hasonló módon, a több lehetséges nukleofil oldalláncot is tartalmazó nonapeptiddel reagáltattuk, majd a kovalens jelölés helyét MS/MS vizsgálatokkal határoztuk meg. A GSH-reaktivitás és az oligopeptid konverziója korrelációt mutatott és a vizsgált 43 GSH reaktív és stabil fragmens közül 31 fragmens szelektíven csak a nonapeptid cisztein-oldalláncát módosította (1. táblázat), a további, fehérjékkel végzett vizsgálatokban azonban kontrollképpen felhasználtuk mindazokat a funkcionálisokat, amelyek képesnek



1. ábra. Az elektrofil fragmenskönyvtár cisztein-reaktivitásának és cisztein-szelektivitásának vizsgálatára létrehozott tesztrendszer

Reakciótípus	Vizsgált funkciók	Reaktív funkciók	Aktív és Cys-szelektív funkciók
$Ad_{NM}$	10	8	6
$Ad_N$	7	2	2
$Ad_N-E$	10	3	0 (Lys-szelektív)
$S_N$	7	3	3
$Ox$	2	2	2
<b>Összesen</b>	<b>36</b>	<b>18</b>	<b>13</b>

1. táblázat. A reakciótípusok jellemzése. Reakciótípusok:  $Ad_{NM}$  – Michael-addíció,  $Ad_N$  – nukleofil addíció,  $Ad_N-E$  – addíció-elimináció,  $S_N$  – nukleofil szubsztitúció,  $Ox$  – oxidáció

mutatkoztak a nonapeptid cisztein-oldalláncának kovalens módosítására (2. ábra).

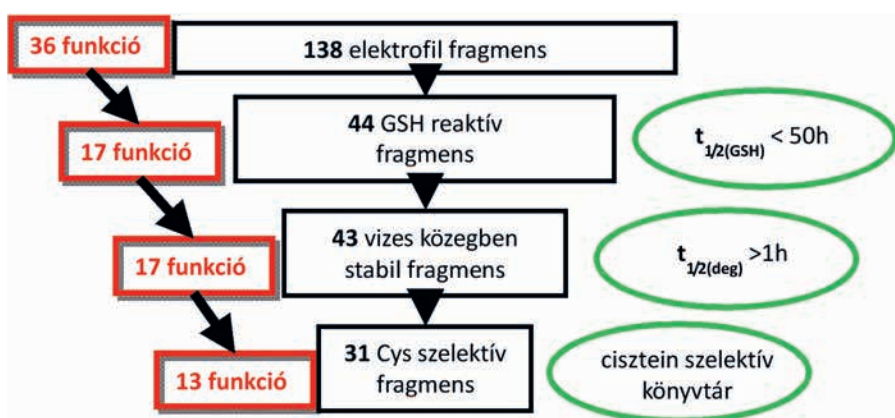
A vizsgálataink igazolták, hogy az általánosan alkalmazott akrilamid típusú reaktív funkció mellett számos további elektrofil funkcionális mutat megfelelő reaktivitást és stabilitást, ezzel sikerült a kovalens fehérjemódosításokra potenciálisan alkalmas funkciók számát jelentősen kiterjeszteni.

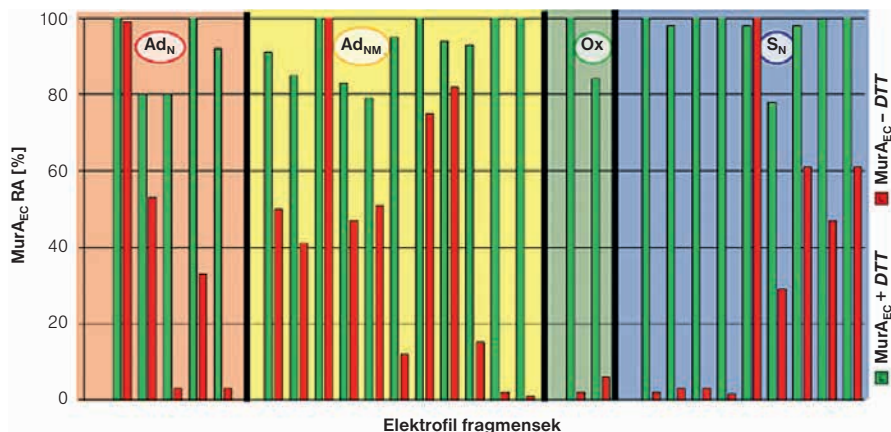
Az összesen 43 (ebből 31 szelektív) cisztein-reaktív elektrofil fragmens fehérjével

szembeni reaktivitását elsőként az antibakteriális célpontként számontartott, a bakteriális sejtfal kialakításában szerepet játszó UDP-N-acetilglükózamin-3-enolpiruvil transzferáz (MurA) enzim esetében vizsgáltuk. Az *E. coli* baktériumból származó fehérje működésének gátlását a megmaradó enzimaktivitás mérésével redukálószer (dithiothreitol, DTT) jelenlétében és távollétében vizsgáltuk (3. ábra).

Tekintettel arra, hogy az elektrofil fragmensek a redukálószerrel készségesen re-

2. ábra. Stabil, cisztein-reaktív és -szelektív elektrofil fragmensek azonosítása





3. ábra. Cisztein-reaktív elektrofil fragmensek hatása a megmaradó MurA-aktivásra redukálószer jelenlétében (zöld oszlopok) és távollétében (vörös oszlopok)

Vegyület	Reakció-típus	Elektrofil funkció	MurA <sub>SA</sub> IC <sub>50</sub> (μM)	Mechanizmus
1	Ad <sub>N</sub>	izotiocianát	53	-
2	Ad <sub>NM</sub>	akrilamid	34	I
3	Ad <sub>NM</sub>	akrilészter	47	R
4	Ad <sub>NM</sub>	maleimid	1,04	-
5	Ad <sub>NM</sub>	maleimid	0,652	R
6	Ox	benzotiazolon	0,926	I
7	Ox	tiofenol	7,83	-
8	S <sub>N</sub>	haloeton	1,82	I
9	S <sub>N</sub>	haloeton	3,02	I
10	S <sub>N</sub>	haloeton	4,12	-
11	S <sub>N</sub>	haloacetamid	102	I
12	S <sub>N</sub>	haloacetamid	171	I
Foszfomicin	S <sub>N</sub>	epoxid	0,3	I

2. táblázat. Az elektrofil fragmensek könyvtár vizsgálata során azonosított *Staphylococcus aureus* MurA-inhibitorok. Reakció típusok: Ad<sub>N</sub> – nukleofil addíció, Ad<sub>NM</sub> – Michael-addíció, Ox – oxidáció, S<sub>N</sub> – nukleofil szubsztitúció. Gátlás mechanizmusa: I – irreverzibilis kovalens gátlás, R – reverzibilis kovalens gátlás

agálnak, ez a protokoll lehetőséget teremtett a kovalens és nemkovalens gátlás szétválasztására. Azok a fragmensek, amelyek az enzim működését kovalens kötés kialakításával gátolják, DTT jelenlétében nem mutatnak gátlást. Vizsgálataink bizonyították, hogy minden általunk vizsgált reakció típusban találtunk hatékony gátló-

szert, vagyis az enzim az elektrofil funkcionálisok széles körével gátolható. Az *E. coli* enzimem legaktívabbnak bizonyult fragmenseket a patogén, *Staphylococcus aureus* baktériumból származó MurA enzimem is vizsgáltuk és számos új, a klinikailag alkalmazott foszfomicin hatékonyságát elérő, reverzibilis és irreverzibilis ko-

4. ábra. Az elektrofil fragmensek könyvtár tagjainak (F1– F27) vizsgálatával nyert gátlási mintázatok. A – *E. coli* MurA, B – *S. aureus* MurA, C – *E. coli* MurA cisztein jelenlétében, D – cathepsin B endopeptidáz-aktivitás, E – cathepsin B exopeptidáz-aktivitás, F – cathepsin X exopeptidáz-aktivitás

	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	F18	F19	F20	F21	F22	F23	F24	F25	F26	F27
A	99	53	3	33	3	50	41	100	47	51	12	75	82	15	2	1	2	6	2	3	3	1.5	100	29	61	47	61
B	54	75	41	91	9	82	66	97	81	72	30	67	91	31	0	0.3	0	23	7	4	7	1	59	50	52	54	55
C	100	91	100	94	99	90	96	100	100	100	96	99	100	98	99	100	99	94	94	100	93	100	95	80	96	98	99
D	100	100	75	100	100	100	100	100	100	92	100	85	96	100	100	96	100	100	83	90	63	58	100	75	90	92	78
E	100	98	18	99	97	100	97	87	88	90	87	70	84	89	87	89	96	67	27	55	34	27	88	100	87	90	87
F	79	67	22	55	87	89	84	90	86	92	93	92	96	99	96	96	100	100	95	74	86	75	99	96	84	97	94

valens inhibitorot azonosítottunk (2. táblázat).

Az elektrofil fragmensek fehérjereaktivitásának tanulmányozása azt is megmutatta, hogy az általunk kifejlesztett könyvtár alkalmas lehet fehérjék kovalens gátlására szolgáló vegyületek azonosítására. Mivel a kovalens kötés kialakulásával járó gátlást eredményeink alapján az elektrofil funkcionálisok és reakció típusok széles körével el lehet érni, a következőkben arra voltunk kíváncsiak, hogy a reakció típusa és az elektrofil jellege ezt hogyan befolyásolja. Az elektrofil funkcionálisok eltérő szerkezete és a reakciók eltérő mechanizmusa alapján ugyanis feltételeztük, hogy a kovalens kötés kialakulásához vezető reakciók és ezek konjugált termékei az egyes fehérjék esetében a fehérjemódosítás környezetének megfelelően specificitást mutathatnak. Ennek érdekében vizsgáltuk az elektrofil fragmensek hatását a funkcionális, izoforma-, faj- és fehérjespecificitásra (4. ábra).

A funkcionális specificitás vizsgálatát a cisztein proteázok családjába tartozó cathepsin B példáján valósítottuk meg, amelynek endopeptidáz- és exopeptidáz-aktivitása is ismert. Az elektrofil fragmensek könyvtár szűrésével igazoltuk, hogy a fehérje funkcionális aktivitását az egyes fragmensek eltérő mértékben képesek gátolni (4. ábra, D és E sor). Kimutattuk, hogy a cathepsin B exopeptidáz-aktivitás érzékenyebb a kovalens gátlásra, mint az endopeptidáz-aktivitás. A Michael-akceptorok egyformán gyengén gátolták mindkét aktivitást, azaz ebben az esetben egy kovalens inhibitorot célzó kutatási programban nem célszerű ezt a funkcionális alkalmazni. Az exopeptidáz-aktivitást Ad<sub>N</sub> és S<sub>N</sub> reakciókkal lehetett a legjobban gátolni. A haloacetofenonok bizonyultak az exopeptidáz-aktivitás legjobb gátlószereinek, míg a szintén S<sub>N</sub> reakcióban reagáló haloacetamidok kismértékű endo-szelektivitást mutattak. Az izotiocianátok kivételével az Ad<sub>N</sub> reakciók nem mutattak funkcionális specificitást, míg az oxidációval



reagáló fragmensek csak az exopeptidáz-aktivitás gátolták.

Az izoforma-specifitás tanulmányozására a fragmenskönyvtár egy másik, csak exopeptidáz-aktivitással rendelkező cathepsin, a cathepsin X ellen is teszteltük, és az eredményeket a cathepsin B exopeptidáz-aktivitásiának gátlása során kapott adatokkal vetettük össze (4. ábra, E és F sor). Azt tapasztaltuk, hogy a cathepsin X általában kevésbé érzékeny az elektrofil fragmensekre, ugyanis katalitikus ciszteinje kevésbé nukleofil. Ennek megfelelően e fehérje esetében az Ad<sub>N</sub> reakcióban reagáló, erős elektrofilnek tekinthető izotiocianátok voltak a legaktívabbak. Tekintettel arra, hogy ezek a fragmensek a cathepsin B exopeptidáz-aktivitását csak csekély mértékben gátolták, feltehetően specifikussá tehető a cathepsin X-re nézve. Érdekes módon a szintén erős elektrofilnek tekinthető S<sub>N</sub> típusú funkcionalitások alig mutattak aktivitást cathepsin X-en, ami vélhetően a reakció átmeneti állapota és/vagy a termék sztérikus gátlására vezethető vissza. A Michael-akceptorok és az oxidatív funkcionalitások nem gátolták a cathepsin X fehérjét, ezek további optimálással cathepsin B-re specifikus vegyületekhez vezethetnek.

Az egyes elektrofil fragmensek és reakció típusok fajspecifitásának elemzésére a fehérjereaktivitás vizsgálata alapján már rendelkezésre álló MurA adatkészleteket hasonlítottuk össze (4. ábra, A és B sor). Az *E. coli* és *S. aureus* baktériumokból származó MurA enzimek gátlási adatait összevetve megállapítottuk, hogy a legtöbb Michael-akceptor, valamint az S<sub>N</sub> és oxidatív funkcionalitások hasonló gátlást mutattak mindkét fehérjén. Az Ad<sub>N</sub> reakció-

ban reagáló izotiocianátok és az akrilamid típusú Michael-akceptorok azonban hatékonyabbnak bizonyultak az *E. coli* fehérjén, amelynek ciszteinje nukleofilebb. Érdekes megfigyelés volt, hogy a szintén Ad<sub>N</sub> típusú hidrazonok viszont aktívabbak voltak az *S. aureus* fehérjén.

A fehérjespecifitás vizsgálatához a cathepsin B exopeptidáz és a *E. coli*-ból származó MurA fehérjék gátlási adatait hasonlítottuk össze (4. ábra, E és C sor). Tekintettel arra, hogy ebben az esetben két eltérő szerkezetű aktív helyvel és eltérő nukleofilicitású ciszteinnel rendelkező fehérjét vizsgálunk, az egyes funkcionalitásokkal és reakció típusokkal elért gátlások különbözősége nem meglepő. Azt tapasztaltuk, hogy mindkét fehérjén az S<sub>N</sub> reakcióban reagáló funkcionalitások, különösen a haloacetofenonok voltak a legaktívabbak. Az izotiocianát típusú Ad<sub>N</sub> funkcionalitások aktívabbak voltak a Michael-akceptoroknál és az oxidatív funkcionalitásoknál, utóbbiak pedig specifikusnak mutatkoztak a cathepsin B fehérjére. Az aktív helyen ciszteint nem tartalmazó, szerin proteázok közé sorolható trombin esetében egyik reakció típus, illetve funkcionalitás esetében sem tapasztaltunk értékelhető gátlást.

A különböző fehérjéken végzett vizsgálatok tehát rámutattak arra, hogy az elektrofil funkcionalitás jellege, valamint a kovalens fehérjemódosítás során megvalósuló kémiai reakció típusa befolyásolja a funkcionális, izoforma-, faj- és fehérjespecifitást. Ennek magyarázatát az egyes fehérjékben található ciszteinek eltérő megközelíthetőségében és nukleofilitásában, valamint a kovalens jelölés során végbemennyő kémiai reakciók eltérő átmeneti álla-

potában, termékében és a reakciónak teret biztosító kötőhely eltérő méretében, alakjában, polaritásában és szolvatáltságában kell keresni. E feltételek különbözősége nemcsak lehetőséget teremt specifikus kovalens gátlószerek kifejlesztésére, de arra is felhívja a figyelmet, hogy a kovalens inhibitorok fejlesztése során a kellő szelektivitás és specifitás érdekében a reakció típus, a funkcionalitás, valamint a reaktivitás is optimálni szükséges. Ezt segítheti az általunk kidolgozott szűrőrendszer (1. ábra), amely alkalmasnak bizonyult új, stabil, cisztein-reaktív és -szelektív elektrofil fragmensek azonosítására, és ezáltal hatékonyan támogatgat célzott kovalens inhibitorok fejlesztésére irányuló gyógyszerkutató programokat.

**Köszönetnyilvánítás.** Kutatásaink az Európai Unió H2020 Marie Skłodowska Curie kiválósági programja (ITN 675899) és a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (SNN\_17-125496) támogatásával, nemzeti közti együttműködésben valósultak meg. A kutatási program résztvevői magyar részről: Ábrányi-Balogh Péter, Petri László, Szijj Péter, Andrea Scarpino, Imre Tímea, Németh Krisztina, Horváti Kata, Ferenczy György, Keserű György Miklós, szlovén részről: Martina Hrast, Ana Mitrović, Urša Pečar Fonovič, Janko Kos, Janez Ilaš, Stanislav Gobec.

#### IRODALOM

- [1] J. Singh, R. C. Petter, T. A. Baillie, A. Whitty, Nat. Rev. Drug Discov. (2011) 10, 307–317.
- [2] R. A. Bauer, Drug Discov. Today (2015) 20, 1061–1073.
- [3] Chudasama, V., Maruani, A., & Caddick, S. Nature Chem. (2016) 8, 114–9.
- [4] M. E. Flanagan, J. A. Abramson, D. P. Anderson, A. Aulabaugh, U. P. Dahal, A. M. Gilbert, C. Li, J. Montgomery, S. R. Oppenheimer, T. Ryder, B. P. Schuff, D. P. Uccello, G. S. Walker, Y. Wu, M. F. Brown, J. M. Chen, M. M. Hayward, M. C. Noe, R. S. Obach, L. Philippe, V. Shanmuga-shundaram, M. J. Shapiro, J. Starr, J. Stroh, Y. Che, J. Med. Chem. (2014) 57, 10072–10079.
- [5] P. Ábrányi-Balogh, L. Petri, T. Imre, P. Szijj, A. Scarpino, M. Hrast, A. Mitrović, U. Pečar Fonovič, K. Németh, H. Barreateau, D. I. Roper, K. Horváti, G. G. Ferenczy, J. Kos, J. Ilaš, S. Gobec, G. M. Keserű, Eur. J. Med. Chem. (2018) 160, 94–107.

## A magyar termikus analízis újabb nemzetközi elismerése – a „Judith Simon ESTAC Award”

Az ESTAC (European Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry) konferenciasorozat vezetőségének javaslatára új díjat hoztak létre, a „Judith Simon ESTAC Award”-ot azon negyven év alatti kutatók elismerésére, akik kiemelkedő eredményeket értek el a termikus analízis és kalorimetria területén. A díjat első alkalommal személyesen adta át Giuseppe Lazzara olasz kutatónak Simon Judit az ESTAC 12., Brassóban tartott konferenciáján. E díj alapítása egyben tisztelgés Simon Judit tudományos, hazai és nemzetközi tudományos szervezői, a fiatal kutatókat támogató tevékenysége, különösen az 1969 óta megjelenő – tehát 2019-ben ötvenedik évét betöltő – Journal of Thermal Analysis (1998 óta Journal of Thermal Analysis and Calorimetry) angol nyelvű, nemzetközi folyóirat alapító főszerkesztője előtt.

Buzás Ilona

