



- [89] L. Nagy, J. Márton, A. Vida, G. Kis, É. Bokor, S. Kun, M. Gönczi, T. Docsa, A. Tóth, M. Antal, P. Gergely, B. Csóka, P. Pacher, L. Somsák, P. Bai, *Brit. J. Pharmacol.* (2018) 175, 301–319.
- [90] M. Tóth, L. Somsák, *Tetrahedron Lett.* (2001) 42, 2723–2725.
- [91] M. Tóth, L. Somsák, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* (2001) 942–943.
- [92] M. Tóth, K. E. Kövér, A. Bényei, L. Somsák, *Org. Biomol. Chem.* (2003) 1, 4039–4046.
- [93] M. Tóth, L. Somsák, D. Goyard in *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, Vol. 1 (Ed. P. Kováč), CRC Press, Boca Raton, 2012, 355–365.
- [94] M. Tóth, L. Somsák, *Carbohydr. Res.* (2003) 338, 1319–1325.
- [95] I. A. S. Smellie, A. Fromm, R. M. Paton, *Tetrahedron Lett.* (2009) 50, 4104–4106.
- [96] I. A. S. Smellie, A. Fromm, F. Fabbiani, I. D. H. Oswald, F. J. White, R. M. Paton, *Tetrahedron* (2010) 66, 7155–7160.
- [97] I. A. S. Smellie, A. Fromm, S. A. Moggach, R. M. Paton, *Carbohydr. Res.* (2011) 346, 43–49.
- [98] M. Tóth, S. Kun, L. Somsák, D. Goyard in *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, Vol. 1 (Ed. P. Kováč), CRC Press, Boca Raton, 2012, 367–375.
- [99] L. Lázár, M. Csávás, Á. Hadházi, M. Herczeg, M. Tóth, L. Somsák, T. Barna, P. Herczegh, A. Borbás, *Org. Biomol. Chem.* (2013) 11, 5339–5350.
- [100] L. Lázár, M. Csávás, M. Tóth, L. Somsák, A. Borbás, *Chem. Pap.* (2015) 69, 889–895.
- [101] J. József, L. Juhász, T. Z. Illyés, M. Csávás, A. Borbás, L. Somsák, *Carbohydr. Res.* (2015) 413, 63–69.
- [102] L. Lázár, L. Juhász, G. Batta, A. Borbás, L. Somsák, *New J. Chem.* (2017) 41, 1284–1292.
- [103] T. Kaszás, M. Tóth, S. Kun, L. Somsák, *RSC Adv.* (2017) 7, 10454–10462.
- [104] T. Kaszás, M. Tóth, L. Somsák, *New J. Chem.* (2017) 41, 13871–13880.
- [105] T. Kaszás, A. Ivanov, M. Tóth, P. Ehlers, P. Langer, L. Somsák, *Carbohydr. Res.* (2018) 466, 30–38.
- [106] T. Kaszás, M. Tóth, P. Langer, L. Somsák, *Adv. Synth. Catal.* (2019) 361, 105–117.

Bruckner-termi előadások

Hunyadi Attila

■ SZTE Gyógyszerésztudományi Kar | hunyadi.a@pharmacognosy.hu

A növényi rovarhormonoktól az antitumor nanorészecskékig*

Az ekdiszteroidok az élővilágban különösen összetett és sokoldalú szerepet betöltő természetes szteroidok: ízeltlábúakban vedlési hormonként, növényekben a nem adaptálódott rovarkártevők elleni kémiai védelmi mechanizmusként, emlősökben pedig jótékony, nem hormonális anabolikus és adaptogén (stressztűrést fokozó) hatású anyagokként funkcionálnak [1]. Az ízeltlábúak tényleges vedlési hormonja a 20-hidroxi-ekdizon (20E), ennek növényekben a rovaroknál akár több nagyságrendben megtalálható származékai rendkívül változatos szerkezetű anyagok. Ennek köszönhetően ma már több mint 500 természetes ekdiszteroid ismert. A növények ekdiszteroid-összetételében ugyanakkor jellemzően 1–2 fő ekdiszteroid, leggyakrabban a 20E dominál, s annál akár több nagyságrenddel kisebb mennyiségben vannak jelen a változatos szerkezetű minor komponensek. Az ekdiszteroidokkal kapcsolatos kutatásaink során célunk ezen anyagok természetben betöltött szerepének jobb megismerése, valamint kémiai változatosságuk további bővítése a szerkezet-hatás összefüggések feltérképezése és új biaktív anyagok előállítása céljából.

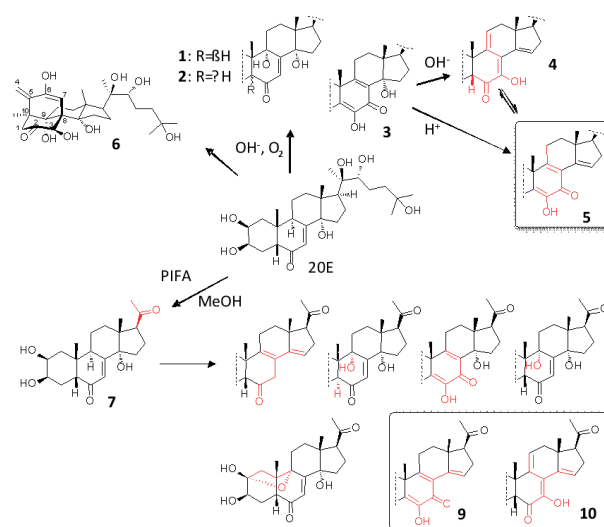
A növényi ekdiszteroid-származékok rovarvedlési hormon szerepével kapcsolat-

ban a közelmúltban tettünk egy rendkívül érdekes felfedezést. A Szent István Egyetem Parazitológiai és állattani tanszékének kutatóival együttműködve az ekdiszteroidok táplálékláncon átívelő, összetett ökológiai szerepét mutattuk ki: kizárólag rovarokat, ill. hernyókat fogyasztó énekesmadarak vérében olyan nagy mennyiségben halmozódnak fel növényi eredetű minor ekdiszteroidok, hogy azok a madarakon élősködő kullancsok kóros vedlését, és így a parazitás fertőzöttség csökkenését okozzák [2].

Az emlősökön, így emberben is kiváltott, nem hormonális anabolikus hatásuk

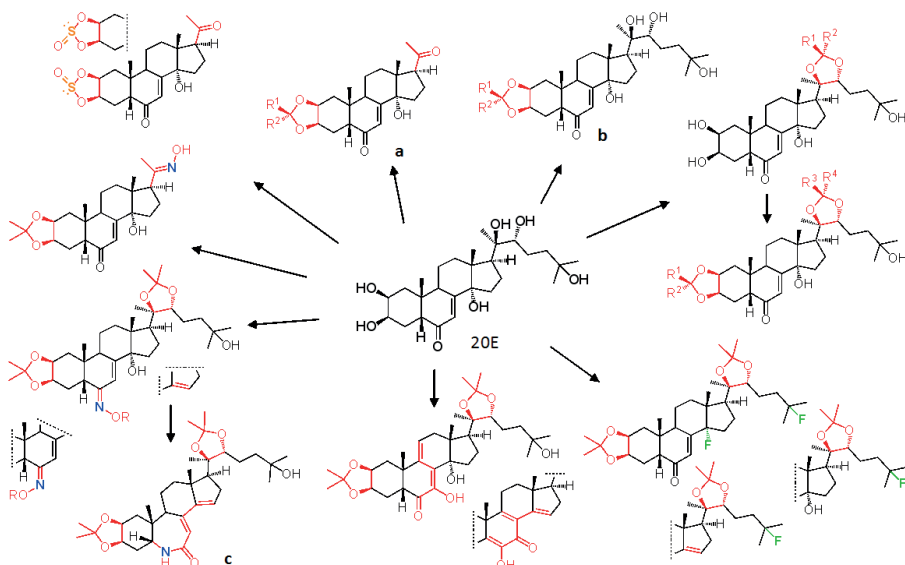
miatt a Távol-Keleten hatalmas mennyiségben állítanak elő ekdiszteroid-tartalmú növényi kivonatokat étrendkiegészítőként való alkalmazás céljából [3]. Ezt kihasználva kutatócsoportunk több tíz kg-os tételben szerzett be ilyen, már előtisztított kivonatokat nyersanyagként. Várakozásainknak megfelelően ezek a különleges, új minor ekdiszteroidok rendkívül gazdag forrásainak bizonyultak, s számos ritka anyag több 10 g tételben való izolálásának köszönhetően ezek további kémiai átalakításai is megvalósíthatóak.

Változatos felszintetikus módszerekkel az utóbbi néhány évben több mint száz ek-



1. ábra. A 20-hidroxi-ekdizon (20E) néhány oxidált származéka. A 4–5 vegyületek pH-semleges oldatban is stabil dezmotrop párt alkotnak, amelyek farmakológiai hatása is különböző [4]

* A 2018. évi Zemlén Géza-díjas Hunyadi Attila előadásának szerkesztett változata.



2. ábra. Kemoszenzitizáló hatású származékok. Különösen ígéretesek az erős hatású, de P-gp gátlás szempontjából inaktív anyagok: az **a** és **b** ekdiszteroid család [8,10] és a **c** jelű laktám [11]

diszteroid-származékot állítottunk elő. Többek között lézer flash-fotolízist, oxidatív lánchasítást, báziskatalizált autooxidációt, dioxolán- és észterképzést, és együttműködésben gamma-radiolízist is használtunk. Az **1.** és **2. ábra** néhány, a farmakológiai vizsgálatok során különösen ígéretesnek talált felszintetikus ekdiszteroid család kémiai változatosságát mutatja be.

Az ekdiszteroidok oxidációja (a 20,22-szénatomok közötti szelektív lánchasítás, és/vagy a B-gyűrű bázis katalizált autooxidációja) során számos olyan anyagot fedeztünk fel, amelyek anyavegyületüknél jóval erősebben képesek aktiválni az Akt-(protein kináz B) függő jelátvitelt (**1. ábra**) [4–6]. Mivel ez a kináz a sejtek növekedésében és túlélésében központi szerepet játszik, ezek az anyagok különösen értékes bioaktív származékok.

Kutatócsoportunk fedezte fel az ekdiszteroidok egy erőteljes új hatását: egyes származékok, és különösen azok, ahol a 2,3-és/vagy 20,22-diolját apoláris csoportokkal helyettesítjük (**2. ábra**), jelentős rezisztenciacsökkentő hatást képesek kiváltani mind szenzitív, mint multidrogr-rezisztens tumorsejtekben, s ez a hatás láthatóan nincs összefüggésben a rezisztenciáért felelős ún. P-glikoprotein funkciójának gátlásával [7–12]. Az önmagukban nem citotoxikus anyagok sejtvonalától függően akár 2–3 nagyságrenddel is képesek fokozni egyes kemoterápiás szerek hatékonyságát [12].

Az ekdiszteroidok savérzékeny csoportoktól függő kemoszenzitizáló hatása vetette fel azt az igényt, hogy ezeket az anyagokat védjük a szervezetbeni bomlástól, és a tumorszövetet célzottan támadjuk velük. Erre vonatkoznak legújabb vizsgálataink:

olyan biokompatibilis konjugátumokat állítottunk elő, amelyek vizes közegben önrendeződre és nanorészecskékké kialakítására képesek, s észtercsoportjaiknak köszönhetően pro-drugként viselkednek. Eddigi eredményeink biztatóak [13]; egyes konjugátumok *in vivo* vizsgálatát a közeljövőben tervezzük.

Köszönetnyilvánítás. A bemutatott munkát a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (K119770), az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-18-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja és a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíja támogatta.

IRODALOM

[1] Báthori M., Tóth N., Hunyadi A., Márki Á., Zádor E.: *Curr. Med. Chem.* (2008) 15(1), 75–91.
 [2] Hornok S., Kováts D., Flaisz B., Csörgő T., Könczöl Á., Balogh G. T., Csorba A., Hunyadi A.: *Sci. Rep.* (2016) 6, 23390.
 [3] Hunyadi A., Herke I., Lengyel K., Báthori M., Kele Z., Simon A., Tóth G., Szendrei K.: *Sci. Rep.* (2016) 6, 37322.
 [4] Csábi J., Hsieh T. J., Hasanpour E., Martins A., Kele Z., Gáti T., Simon A., Tóth G., Hunyadi A.: *J. Nat. Prod.* (2015) 78(10), 2339–2345.
 [5] Gáti T., Simon A., Hunyadi A., Csábi J., Kele Z., Tóth G.: *Magn. Reson. Chem.*, (2016) 54(5), 391–395.
 [6] Issaadi M., Csábi J., Hsieh T. J., Gáti T., Tóth G., Hunyadi A.: *Bioorg. Chem.*, (2018) 82, 405–413.
 [7] Martins A., Tóth N., Ványolós A., Béni Z., Zupkó I., Molnár J., Báthori M., Hunyadi A.: *J. Med. Chem.* (2012) 55, 5034–5043.
 [8] Martins A., Csábi J., Kitka D., Balázs A., Amaral L., Molnár J., Simon A., Tóth G., Hunyadi A.: *Molecules* (2013) 18, 15255–15275.
 [9] Csábi J., Martins A., Sinka I., Csorba A., Molnár J., Zupkó I., Tóth G., Tillekeratne LMV, Hunyadi A.: *Med-ChemComm*, 7: 2282–2289 (2016)
 [10] Hunyadi A., Csábi J., Martins A., Molnár J., Balázs A., Tóth G.: *Molecules* (2017) 22(2), 199.
 [11] Vágvolgyi M., Martins A., Kulmány Á., Zupkó I., Gáti T., Simon A., Tóth G., Hunyadi A.: *Eur. J. Med. Chem.* (2018) 144, 730–739.
 [12] Müller J., Martins A., Csábi J., Fenyvesi E., Könczöl A., Hunyadi A., Balogh G. T.: *Eur. J. Pharm. Sci.* (2017) 96, 571–577.
 [13] Fumagalli G., Giorgi G., Vágvolgyi M., Colombo E., Christodoulou M., Collico V., Prosperi D., Dosio E., Hunyadi A., Montopoli M., Hyraci M., Silvani A., Lesma G., Dalla Via L., Passarella D.: *ACS Med. Chem. Lett.* (2018) 9(5), 468–471.

Bölcskei Hedvig

■ Richter Gedeon Nyrt., BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék | h.bolskei@mail.bme.hu

Feszültségfüggő nátriumcsatorna-blokkolók. Az alkaloidoktól a szintetikus molekuláig

A feszültségfüggő nátriumcsatornák fontos szerepet töltenek be a központi idegrendszer fiziológiai folyamataiban. A feszültségfüggő nátriumcsatornák nagy transzmembrán proteinek, csatornát képező alfa-alegységgel (1.1-1.9), ill. egy vagy

két béta-alegységgel [1]. A feszültségfüggő nátriumcsatorna-blokkolók klasszikus alkalmazási területe az epilepszia [2], de hasonlóan jelentős a különböző fájdalomtípusok, pl. akut, krónikus, gyulladáso, neuropátiás fájdalom kezelése, ill. a migrén meg-

előzése [3]. Idetartozik a szpaszticitás is, továbbá pszichiátriai betegségek, pl. bipoláris mánia, rögeszmés-kényszeres betegség vagy a neurodegeneratív betegségek, pl. a sztrók [2a,b].

A nátriumcsatorna-blokkolók jellemzé-