

ZÁRÓ SZAKMAI BESZÁMOLÓ

a Tumorellenes hatású természetes terpenoidok, alkaloidok és fenolos vegyületek izolálása

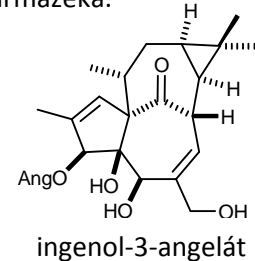
című OTKA pályázatról

A téma száma: K72771
A munka kezdete és befejezése: 2008. április 1 – 2012. április 30.
Vezető kutató: Hohmann Judit

1. Bevezetés

A természetes vegyületek ma is jelentős szerepet játszanak új gyógyszerek kifejlesztésében, különösen a tumorterápia terén kerül sor nagyszámú olyan új gyógyszer bevezetésre, amely növényi, állati vagy mikrobiális eredetű vegyület vagy ennek félszintetikus származéka.

A növényi anyagok gyógyszerfejlesztésben betöltött fontos szerepét, és a szegedi Farmakognóziai Intézetben folyó ilyen jellegű kutatások jelentőségét leginkább a 2012 januárjában az USA-ban bevezetett Picato nevű gyógyszer demonstrálja. Ennek a gyógyszernek a hatóanyaga az *Euphorbia peplus*-ból izolált ingenol-3-angelát, amelyet a szegedi munkacsoport közölt elsőként ebből a növényfajból.¹



Jelen programban célul tűztük ki Magyarországon előforduló növényfajok antitumor hatású vegyületeinek vizsgálatát, ennek részeként növényfajok begyűjtését, növényi kivonatok előállítását és tumorellenes hatásuk tesztelését, majd ezt követően az aktív kivonatok hatáshordozó vegyületeinek felkutatását és szerkezetük meghatározását. Az aktív vegyületek izolálását követően néhány esetben hatásmechanizmusuk pontosabb feltárására került sor, és több vegyület tumorsejtek gyógyszerakkumulációra gyakorolt hatásának vizsgálatát is elvégezték kooperáló partnereink. Munkánk során arra törekedtünk, hogy új természetes vegyületeket ismerjünk meg, vagy ismert vegyületek antitumor hatását tárjuk fel, amelyek gyógyszerkutatások vezérmolekuláivá válhatnak.

2. Eredmények

2.1. Ígéretes növényfajok kiválasztása, begyűjtése és antiproliferatív szűrővizsgálata

A tesztelendő fajok kiválasztása során tájékozódunk azok kémiai, farmakológiai vizsgáltságáról, tradicionális gyógyászati felhasználásáról, és antitumor szűrővizsgálatokat végeztünk a belőlük készült kivonatok hatékonyságának értékelésére. A tesztelések három humán eredetű tumoros sejtvonalon (HeLa, MCF-7 és A431) történtek MTT teszt alkalmazásával 96 lyukú mikrotitráló lemezen. Az Asteraceae Euphorbiaceae, Myrsinaceae és a Lamiaceae növénycsalád fajainak tesztelését alkoholos illetve vizes kivonást követően végeztük el, miután az alkoholos kivonat anyagait folyadék-folyadék közti megosztással frakcionáltuk n-hexános, kloroformos és vizes-alkoholos kivonatot nyerve. Megfigyelhető volt, hogy a tumorsejtek szaporodását gátló hatású

vegyületek az apoláris (*n*-hexános vagy kloroformos) kivonatokban halmozódnak fel, és a vizes-alkoholos fázisok illetve a növényi nyersanyagból készült vizes kivonatok nem vagy alig mutatnak hatékonyságot.² A szűrővizsgálatok alapján választottunk ki azokat a növényfajokat, amelyekkel részletesebb növénykémiai vizsgálatokat végeztünk. Ezekből preparatív feldolgozáshoz szükséges mennyiségű növényi nyersanyagot gyűjtöttünk be és dolgoztunk fel.

Antiproliferatív szűrővizsgálatokban pozitív hatást mutató növényfajok

(10 µg/ml kocentrációban a sejtszaporodás gátlás >50%):

<i>Achillea millefolium</i> (Asteraceae)	<i>Onopordum acanthium</i> (Asteraceae)
<i>Ambrosia artemisiifolia</i> (Asteraceae)	<i>Scorzonera austriaca</i> (Asteraceae)
<i>Anthemis ruthenica</i> (Asteraceae)	<i>Xanthium italicum</i> (Asteraceae)
<i>Centaurea arenaria</i> (Asteraceae)	<i>Telekia speciosa</i> (Asteraceae)
<i>Centaurea biebersteinii</i> (Asteraceae)	<i>Neurolaena lobata</i> (Asteraceae)
<i>Centaurea jacea</i> (Asteraceae)	<i>Salvia ringens</i> (Lamiaceae)
<i>Centaurea spinulosa</i> (Asteraceae)	<i>Salvia nemorosa</i> (Lamiaceae)
<i>Cirsium vulgare</i> (Asteraceae)	<i>Salvia pratensis</i> (Lamiaceae)
<i>Cichorium intybus</i> (Asteraceae)	<i>Salvia officinalis</i> (Lamiaceae)
<i>Conyza canadensis</i> (Asteraceae)	<i>Salvia hispanica</i> (Lamiaceae)
<i>Erigeron annuus</i> (Asteraceae)	<i>Salvia recognita</i> (Lamiaceae)
<i>Helianthus annuus</i> (Asteraceae)	<i>Ribes nigrum</i> (Grossulariaceae)
<i>Inula ensifolia</i> (Asteraceae)	<i>Euphorbia esula</i> (Euphorbiaceae)
<i>Artemisia asiatica</i> (Asteraceae)	

Piros színnel jelöltük azokat a növényfajokat, melyek antitumor hatóanyagainak felkutatása a jelen projekt keretében megtörtént, illetve részletes vizsgálatokra sor került.

2.2. Aktív növényi kivonatok hatásvezérelt preparatív feldolgozása, hatóanyagizolálások

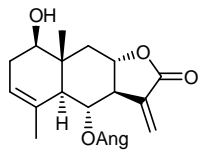
Az antitumor szűrővizsgálatok alapján kiválasztott növényfajok hatásért felelős vegyületeinek izolálását különféle kromatográfiás módszerek (CC, VLC, PLC, CPC, MPLC és HPLC) kombinált alkalmazásával végeztük oly módon, hogy az izolálás fontosabb lépéseit, elsősorban a főfrakcionálásokat, citotoxicitás teszten értékeltük HeLa, MCF-7 és A431 sejteken, majd a magas aktivitású frakciókat tisztítottuk tovább a hatáshordozó vegyületek kinyerése céljából. A kromatográfiás elválasztások tervezésénél a legjobb szelektivitást biztosító álló- illetve mozgófázist alkalmaztunk, VLC, CPC, MPLC és HPLC frakcionálásokat esetén grádiens elúciót használtunk. Az alkalmas technika kiválasztásánál figyelembe vettük az elválasztandó anyagmennyiséget is.

2.3. Szerkezetvizsgálat, komponensazonosítás

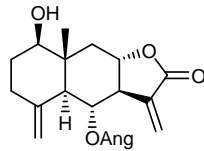
Az izolált anyagok szerkezet-felderítésénél spektroszkópiai vizsgálatokat végeztünk. UV-spektroszkópiát, tömegspektrometriát (ESIMS, HRESIMS, APCIMS) valamint egy- és kétdimenziós NMR kísérleteket (¹H-, ¹³C-NMR, ¹H-¹H COSY, HMQC, HMBC, NOESY) alkalmaztunk. Vizsgálataink eredményeként meghatároztuk a vegyületek jellemzésére szolgáló fizikai-kémiai és spektrális adatokat, és a vegyületek többségénél elkészítettük a teljes ¹H és ¹³C NMR jelhozzárendelést, kiegészítve, helyenként korrigálva ezzel a korábban közölt irodalmi adatokat. A vizsgált fajokból a következő szekunder metabolitokat azonosítottuk:

Achillea millefolium: centaureidin, kaszticin, apigenin, luteolin, artemetin, paulitin, izopaulitin, pszilosztachiin C, dezacetil-matrikarin, szintenin

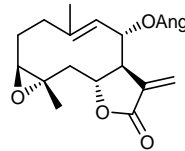
Anthemis ruthenica: centaureidin, centauridin, szivaszinolid-6-*O*-angelát, krizanin, tanacin, 3 β -hidroxikosztunolid³



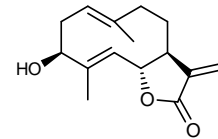
szivaszinolid-6-*O*-angelát



krizanin



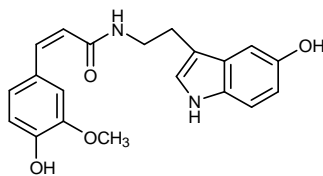
tanacin



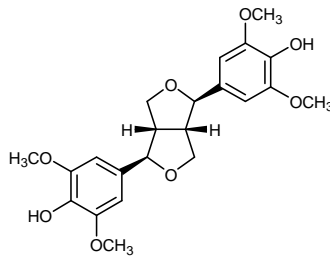
3 β -hidroxikosztunolid

Centaurea arenaria: apigenin, eupatorin, 3'-metil-eupatorin, izokempferid, matairezinol, arkciin, arkcigenin, moschamin, *cisz*-moschamin, knicin, eupatilin, (\pm)-sziringarezinol, β -szitoszterin-glükózid, β -amirin⁴

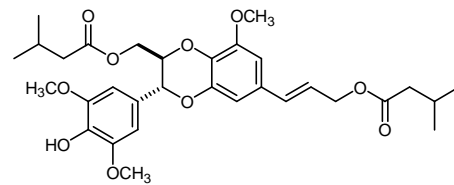
Centaurea jacea: 1 β -valeroil-2-angeloil-glükóz, 1 β -izobutanoil-2-angeloil-glükóz, 1 β ,2-diangeloil-glükóz, trehalogenin, knicin, 4'-acetil-knicin, apigenin, axillarin, cirziliol, centaureidin, izokempferid⁵



moschamin



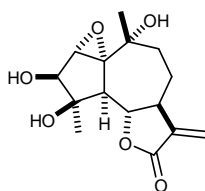
sziringarezinol



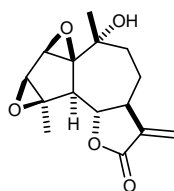
nitidanin-diizovalerianát

Conyza canadensis: *E*-konizapiron és *Z*-konizapiron (C10 dihidropiron szerkezetű új természetes vegyületek), 9,10,12-trihidroxi-10*E*-oktadecénsav, 4*Z*,8*Z*-matrikárialakton és 4*E*,8*Z*-matrikárialakton, friedelin, epifriedelanol, taraxerol, szimiarenol, sztigmatsterol, β -szitoszterol és spinaszterol⁶

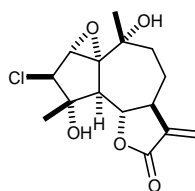
Artemisia asiatica: acetofenon származékok, 2,4,6,1',6'-pentaizovaleroil-szacharóz (gyökér), jaceozidin, eupatilin, krizoplenetin, cirzineol, hiszpidulin, 5,7,4'-trihidroxi-6,3',5'-trimetoxi-flavon, 5,7,4',5'-tetrahydroxi-6,3'-dimetoxi-flavon, izoszeko-tanapartolid-metiléter, 3-*epi*-artekanin-hidrát, artekanin, 3 β -kloro-4 α ,10 α -dihidroxi-1 α ,2 α -epoxi-5 α ,7 α H-gvaja-11(13)-en-12,6 α -olid, 3 α -kloro-4 β ,10 α -dihidroxi-1 β ,2 β -epoxi-5 α ,7 α H-gvaja-11(13)-en-12,6 α -olid, artemiziaalkohol-glükózid (herba)



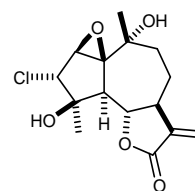
3-*epi*-artekanin-hidrát



artekanin



gvajanolid klorinok



izoszeko-tanapartolid-metiléter

Onopordum acanthium: nitidanin-diizovalerianát, 4 β ,15-dihidro-3-dehidrozaluzanin, zaluzanin C, 9-oxo-10E,12E-oktadekadiénsav, linolsav, α -linolénsav (gyökér), hiszpidulin, nepetin, sziringarezinol, mediorezinol, pinorezinol (herba)

Xanthium italicum: xantatin, 4-epi-xantanol, 4-epi-izoxantanol, 2-hidroxi-xantinozin^{7,8}

Salvia ringens: horminon, royleanon, 7-O-acetil-horminon, 7-O-metil-horminon, eritrodiol-3-acetát

Haplophyllum tuberculatum: juszticidin A és juszticidin B

Elsőként vizsgáltuk növénykémiailag szempontból az *Anthemis ruthenica* és *Centaurea arenaria* fajokat, és az izolált vegyületek többségét az adott növényfajból elsőként írtuk le. Új természetes vegyületeket azonosítottunk, ezek a szivaszinolid-6-O-angelát, a 1 β -izobutanoil-2-angeloil-glükóz, az artemiziaalkohol-glükozid, 2,4,6,1',6'-pentaizovaleroil-szacharóz és az *Artemisia asiatica*: acetofenonszármazékai. A *C. arenaria*-ból elsőként izoláltunk valamennyi vegyületet, a *Conyza canadensis*-ből a két új természetes vegyületen felül elsőként írtuk le a taraxerolt és az epifriedelanolt. A *Salvia ringens*-ből elsőként mutattunk ki diterpéneket. Az *Onopordum acanthium*-ből az általunk izolált valamennyi vegyületet korábban még nem közölték.

2.3. Tiszta hatóanyagok antiproliferatív és multidrog rezisztencia csökkentő hatásának vizsgálata humán eredetű tumoros sejtvonalakon

Az izolált vegyületek antitumor hatását az SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézete tesztelte a szűrővizsgálatokban is alkalmazott humán eredetű tumoros sejtvonalakon. A multidrog rezisztencia csökkentő hatás vizsgálatát az SZTE ÁOK Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézete végezte Prof. Molnár József vezetésével.⁹ A tumorsejtek szaporodását gátló hatásvizsgálatoknál pozitív kontrollként doxorubicint és ciszplatint alkalmaztunk, az anti-MDR vizsgálatokban kontrollként a verapamil szolgált.

Eredményeink alapján megállapítottuk, hogy a vizsgált Asteraceae fajok kivonatainak tumorelles hatású vegyületei a flavonoidok, szeszkviterpén-laktonok, triterpének, acetilének és a lignánok csoportjába tartoznak. Kísérleteinkben a leghatásosabb vegyületnek a flavonoltípusú centaureidint (IC₅₀ 0,089–0,35 μ M) és centauridint (IC₅₀ 1,25–6,73 μ M) találtuk, amelyek a doxorubicinnal és a ciszplatinnal összemérhető hatékonyságot mutattak. Ugyancsak jelentős aktivitásúnak bizonyultak a *Conyza canadensis*-ből általunk elsőként leírt E- és Z-konizapironok (IC₅₀ 7.83-17.05 illetve 6.98-12.05 μ g/ml) (1. ábra) valamint az *Onopordum acanthium* szeszkviterpénjei. A szűrővizsgálatokban szelektíven csak az A431 sejtvonalon ható (IC₅₀ 2.65 μ M) taraxerol ugyancsak további vizsgálatokra érdemes.

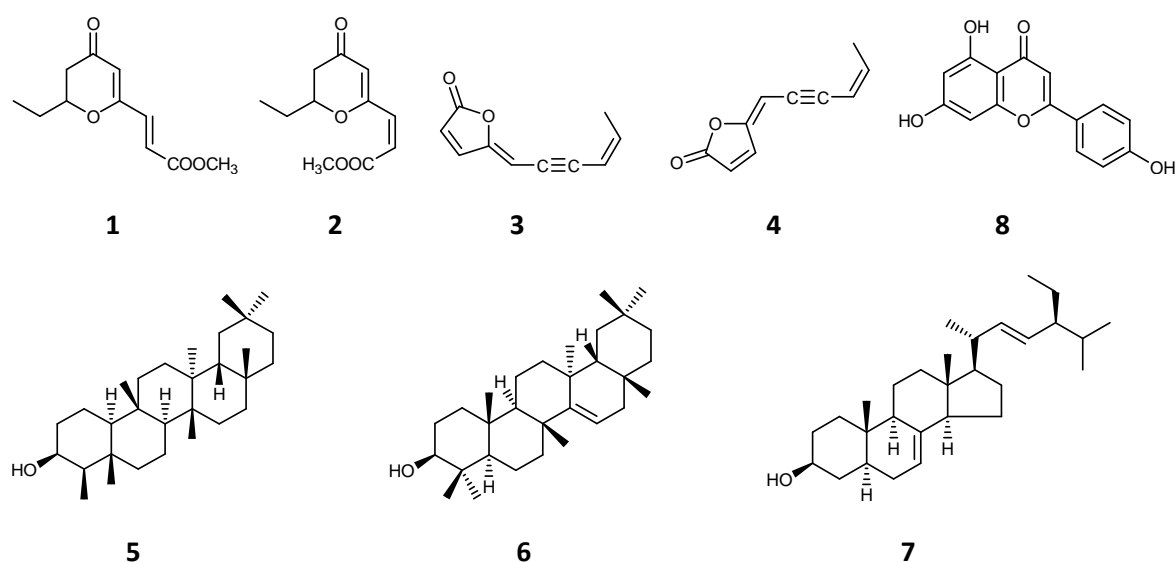
A *Salvia ringens*-ből izolált triterpén, az eritrodiol-3-acetát (IC₅₀ 7,86 - 8,01 μ M) valamennyi sejtvonalon hatékonyan bizonyult, az abietánvázas diterpének (IC₅₀ 10,14 - 38,67 μ M) valamivel kisebb aktivitást mutattak.¹⁰

A különböző Asteraceae fajokból izolált gvajanolid (dezacetil-matrikarin), pszeudogvajanolid (paulitin), eudezmanolid (krizanin, izoalantolakton), germakranolid (szintenin, 3 β -hidroxikosztunolid, knicinés 4'-acetil-knicin), xantán (xantatin, 4-epixantatin) és aromadendránvázas (spatulenol) szeszkviterpének multidrog rezisztenciát csökkentő hatásának vizsgálatát MDR1/A retrovírussal

transzfektált L5178 egér limfóma sejteken végeztük. A vegyületek közül különösen a spatulenol mutatott kiemelkedő rezisztencia módosító hatást az ABCB1 transzport gátlásával.

1. ábra A *Conyza canadensis*-ből izolált vegyületek és antiproliferatív hatásuk tumoros (HeLa, MCF7, A431) és nem-tumoros sejtvonalon (MRC-5) (IC_{50} μ M)

Vegyület	HeLa	MCF-7	A431	MRC-5
Konizapiranon A 1	61.40	48.20	35.32	61.12
Konizapiranon B 2	31.83	46.00	37.13	79.63
4Z,8Z-Matrikária- γ -lakton 3	27.03	6.90	32.45	28.10
4E,8Z-Matrikária- γ -lakton 4	24.46	18.74	22.81	73.75
Epifriedelanol 5	16.39	61.43	5.40	inaktív
Taraxerol 6	inaktív	inaktív	2.65	inaktív
Spinaszterol 7	13.93	26.50	13.66	71.14
Apigenin 8	10.64	13.88	12.34	>100.0
Ciszplatin	12.34	9.63	2.84	4.11



2.4. Korábbi kísérletekben izolált vegyületek farmakológiai vizsgálata

A kutatási program megkezdése előtt végzett vizsgálatainkban néhány természetes eredetű akridonszármazék és Amaryllidaceae-alkaloid magas citotoxikus aktivitását mutattuk ki. A hatás részletesebb megismerése érdekében az anyagok tisztaságvizsgálatát követően további farmakológiai vizsgálatokra került sor az SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai valamint Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézetében. In vitro vizsgálatokban igazolták, hogy néhány *Ruta graveolens*-ből nyert akridonalkaloidok (arborinin, evoxantin, izogravakridon-klorin, gravakridondiol, gravakridontriol, gravakridondiol monometiléter) és a *Sprekelia formosissima* és *Leucojum verum* alkaloidjai, a triszferidin, 2-O-acetil-likorin, pretazettin multidrog rezisztenciát csökkentő és apoptózisindukáló aktivitással rendelkeznek, valamint doxorubicinnel kombinációban alkalmazva egyes alkaloidok szinergizálják a sejtszaporodás gátlást.¹¹ A *Ruta graveolens*-ből és a *Ptelea trifolia*-ból (Rutaceae) származó furokinolin (ribalinium klorid, dictamnin, szkimmianin, dutadрупin, kokuszaginin, γ -fagarin, evoxin, 7-isopenteniloxi- γ -fagarin) és kinolon alkaloidok (flinderzin,

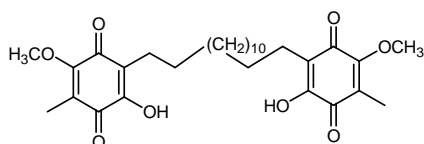
hidroxilunin, hidroxilunidin, ptelefolin) közül a szkimmianin és a kokuszaginin mutatott HeLa, A431 és MCF7 sejtvonalakon 50%-os sejtszaporodás gátlást 10-30 µg/ml dózistartományban. A harmadik alkaloid-vegyületsorozat tagjai pentaciklusos oxindol alkaloid voltak, amelyeket az *Uncaria tomentosa*-ból izoláltunk. A mitrafillin, izopteropodin és pteropodin közül mindössze a mitrafillin (IC₅₀ 30 µg/ml) gátolta a HeLa sejtek szaporodását.

2.5. Egyéb kapcsolódó kutatások

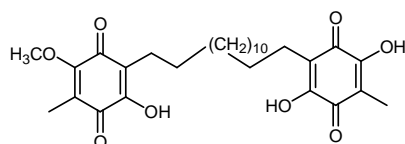
A projekt keretében olyan vizsgálatokra is sor került, amelyek kiindulópontja nem a tumorsejteken végzett szűrővizsgálat volt. Ezek a kutatások ugyancsak tumorelles, anti-MDR vagy kemopreventív hatású természetes vegyületek megismerését célozták.

Malajziai együttműködés keretében tanulmányoztuk egy trópusi esőerdők vidékéről származó növényfaj, a *Hydnophytum formicarium* (Rubiaceae) tumorelles hatású vegyületeit. Sztigmaszterin, β-szitoszterin izolálása mellett 4-hidroxiszalicilsav-metilésztert, rezorcint, 4-hidroxi-benzoészav metilésztert és 7,3',5'-trihidroxi-flavánont azonosítottunk. Ez utóbbi vegyület figyelemre méltó antiproliferatív aktivitást mutatott MCF-7, Caov-3 és NCIH-23 sejtvonalon. A vegyület hatásának vizsgálata a Kebangsaan Egyetemen folyt, ahol kimutatták, hogy a vegyület MCF-7 sejteken apoptózist indukál, és a tumorsejteken citokróm C felszabadulást vált ki.^{12,13,14}

Vizsgálatuk a kamerunban őshonos *Ardisia kivuensis* szekunder metabolitjait és a növény szárított kérgéből a következő vegyületek izoláltak: ardiziakinon J, ardiziakin K, lupeol és β-szitoszterol. Kimutattuk, hogy az *Ardisia kivuensis* alkilbenzokinonjai, az ardiziakinon J és K jelentős antiproliferatív hatást mutatnak 4 humán eredetű tumoros sejtvonalon, és mérsékelt szabad gyökfogó kapacitással rendelkeznek.¹⁵



ardiziakinon J



ardiziakinon K

Foglalkoztunk a Törökországban endémikusan előforduló *Salvia dichroantha* fitokémiai vizsgálatával, együttműködve az isztambuli Yeditepe Egyetem Farmakognózi Intézetével. Ez a növényfaj a hazai antitumor hatású zsályafajokkal mutatott rokonság miatt keltette fel érdeklődésünket. A növény föld feletti részéből két megasztigmán-glikozidot (premaionozid és szalvionozid), egy alifás alkohol glikozidot (1-oktén-3-ol-xilozid-glükózid) valamint rozmarinsavat és rozmarinsav-metilésztert nyertünk.¹⁶ Az izolált vegyületek farmakológiai tesztelése folyamatban van.

Tanulmányoztuk az SZTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézetével kooperációban növényi kivonatok, izolált vegyületek kemopreventív hatását. *Euonymus* fajokból korábban izolált 19 szeszkviterpén poliészter vizsgálatára került sor az. A dihidro-β-agarofuránvázis szeszkviterpének dóziszfüggően gátolták humán citomegalovírus IE génexpresszióját A549 sejteken. Ennek köszönhetően ezek a vegyületek mint másodlagos kemopreventív ágensek hatékony antitumor promóterek prototípusainak tekinthetők.¹⁷

Vizsgálatokat végeztünk az antociánokban gazdag ribiszke héj kivonatával az Ohio-i egyetem munkacsoportjával együttműködve Prof. Anupam Bishayee vezetésével. A ribiszke (*Ribes nigrum*) egyéb vörös-gyümölcsökkel („superfruits”) együtt krónikus oxidatív stressz okozta elváltozások, így különféle szív- és érrendszeri kórképek és daganatos megbetegedések prevenciójában mutatkozik hatékonynak, magas antioxidáns kapacitásának, gyulladáscsökkentő és immunmoduláló hatásának köszönhetően. Vizsgálatainkban a ribiszke héjkivonat hatását értékeltük. A kivonatot szárított terméshéjból vizes extrakcióval állítottuk elő, majd porlasztással szárítottuk be. A hatástani vizsgálatok eredményeként megállapítottuk, hogy a ribiszke héjkivonat jelentős tumorelles hatást mutat HepG₂ humán májrák sejteken, valamint figyelemre méltó kemopreventív aktivitást fejt ki kísérletesen előidézett hepatocelluláris karcinogenezis modellen patkányokon.^{18,19,20,21}

A pályázat résztvevő kutatója, Zupkó István (SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet) közreműködött a természetes ekdiszteroidok és félszintetikus származékaik multidrog rezisztencia csökkentő hatása témában folytatott igen ígéretes kutatásban.²²

3. Az eredmények jelentősége, hasznosítás

A projekt legfőbb eredménye, hogy a többségben Magyarországon előforduló növényfajokból különböző kémiai osztályba (terpenoid, fenolos vegyület, alkaloid, egyéb) tartozó vegyületeket ismerhettünk meg, amelyek humán eredetű tumoros sejtvonalakon tesztelve gátolják a sejtek proliferációját illetve csökkenteni képesek tumorsejtek kemoterápeutikumokkal szemben kialakuló rezisztenciáját. A munka során kiválasztásra kerültek olyan molekulák, amelyek mélyebb hatásmechanizmus vizsgálatokra, *in vivo* értékelésekre érdemesek. Megfelelő számú rokon szerkezetű vegyület esetén hatás-szerkezet elemzésekre is sor került. Eredményeink rámutatnak arra, hogy a hazai flóra fajai új, ígéretes lead molekulák keresése szempontjából ígéretes forrásnak tekinthetők.

4. A pályázat keretében megvalósult eszközbeszerzések

A pályázat keretében egy rotációs vákuumbepárló készüléket szereztünk be, amely lehetővé tette, hogy az extraktum készítés, kromatográfiás frakcionálás során keletkező nagyterfogatú szerves oldószeres oldatok bepárlását elvégezzük megfelelően kíméletes, a munkavédelmi előírásokat teljesítő módon. A pályázat támogatásával lehetőségünk nyílt 2 db számítógép beszerzésére is, amelyek a mindennapi munkavégzéshez elengedhetetlenül szükséges (dokumentációk készítése, adatkezelések, adatbázis hozzáférések) komputer hozzáférést segítették. Vásároltunk továbbá egy praktikus rétegekromatogram-előhívó készüléket.

5. Egyéb eredmények, tehetség gondozás, elismerések

Jelen pályázat témájából két PhD értekezés került kidolgozásra:

- Kovács Adriána (2009): A *Tamus communis* és a *Xanthium italicum* antitumor hatású vegyületeinek izolálása és szerkezetmeghatározása
- Csupor-Löffler Boglárka (2012): Asteraceae fajok antiproliferatív hatású szekunder metabolitjainak aktivitás-vezérelt vizsgálata

Koltai-Tóth Ádám IV. éves gyógyszerészhallgató a *Centaurea jacea* tumorelles anyagainak vizsgálatáról számolt be TDK konferencián tartott előadásában. Az *Ardisia kivuensis* vizsgálatát 2009-

2010-ben AUF (Agence Universitaire de la Francophonie) ösztöndíjasként Tatsimo Simplicie Joel kameruni posztdoktor végezte. Csupor-Löffler Boglárka 2011-ben a Simor Pál Rákkutató Alapítvány *Pro optimo merito in pancreatico-oncologia* ifjúsági díját nyerte el az OTKA pályázat témájában készített pályamunkájával. A projekt résztvevői közül Vasas Andrea 2009-ben Bolyai János kutatási ösztöndíjban részesült. A projekt témavezetőjének munkásságát 2011-ben a Magyar Tudományos Akadémia Akadémiai Díjjal ismerte el.

7. Irodalomjegyzék

¹ Hohmann, J., Evanics, F., Berta, L., Bartók, T. Diterpenoids from *Euphorbia peplus*. *Planta Med.*, **66**, 291-294 (2000)

² Csupor-Löffler, B., Hajdú, Z., Réthy, B., Zupkó, I., Máthé, I., Rédei, T., Falkay, G., Hohmann, J. Antiproliferative activity of the Hungarian Asteraceae species against human cell lines. Part II. *Phytother. Res.* **23**, 1109-1115 (2009)

³ Hajdú, Z., Zupkó, I., Réthy, B., Forgo, P., Hohmann, J. Bioactivity-guided isolation of cytotoxic sesquiterpenes and flavonoids from *Anthemis ruthenica* L. *Planta Med.* **76**, 94-96 (2010)

⁴ Csapi, B., Hajdú, Z., Zupkó, I., Berényi, Á., Forgo, P., Szabó, P., Hohmann, J. Bioactivity-guided isolation of antiproliferative compounds from *Centaurea arenaria*. *Phytother. Res.* **24**, 1664-1669 (2010)

⁵ Forgo, P., Zupkó, I., Molnár, J., Vasas, A., Dombi, G., Hohmann, J. Bioactivity-guided isolation of antiproliferative compounds from *Centaurea jacea* L. *Fitoterapia* **83**, 921-925 (2012)

⁶ Csupor-Löffler, B., Hajdú, Z., Zupkó, I., Molnár, J., Forgo, P., Vasas, A., Kele, Z., Hohmann, J. Antiproliferative constituents of the roots of *Conyza canadensis*. *Planta Med.* **77**, 1183-1188 (2011)

⁷ Vasas, A., Hohmann, J. Xanthane sesquiterpenoids: structure, synthesis and biological activity. *Nat. Prod. Rep.* **28**, 824-842 (2011)

⁸ Kovács, A., Vasas, A., Forgo, P., Réthy, B., Zupkó, I., Hohmann, J. Xanthanolides with antitumour activity from *Xanthium italicum* Z. *Naturforsch. C.* **64**, 343-349 (2009)

⁹ Molnár, J., Engi, H., Hohmann, J., Molnár, P., Deli, J., Weselowska, O., Michalak, K., Wang, Q. Reversal of multidrug resistance by natural substances from plants. *Curr. Top. Med. Chem.* **10**, 1757-1768 (2010)

¹⁰ Janicsák, G., Nikolova, M. T., Forgo, P., Vasas, A., Máthé, I., Hohmann, J., Blunden, G., Zupkó, I. Bioactivity-guided study of antiproliferative activities of *Salvia* extracts. *Nat. Prod. Commun.* **6**, 575-579 (2011)

¹¹ Zupkó, I., Réthy, B., Hohmann, J., Molnár, J., Ocsovszki, I., Falkay, G. Antitumor activity of alkaloids derived from Amaryllidaceae species. *In Vivo* **23**, 41-48 (2009)

-
- ¹² Hasmah, A., Hawariah, L. P. A., Hohmann, J., Molnar, J. A natural compound from *Hydnophytum formicarium* induce apoptosis of MCF-7 cell proliferation via up-regulation of Bax. *Cancer Cell International* **10**, 14-20 (2010)
- ¹³ Hasmah, A., Hawariah, L. P. A., Hohmann, J. Release of cytochrome C in MCF-7 cells treated with 7,3',5'-trihydroxy-flavanone of *Hydnophytum formicarium* *Biomed. Pharm. J.* **2**, 1-6 (2009)
- ¹⁴ Hasmah, A., Hohmann, J., Hawariah A.L. P., Molnar, J., Forgo, P. Antiproliferative compounds from *Hydnophytum formicarium*. *J. Trop. Med. Plants* **9**, 366-370 (2008)
- ¹⁵ Ndonsta, B. L., Tatsimo, J. S. N., Csupor, D., Forgo, P., Berkecz, R., Berényi, Á., Tene, M., Molnár, J., Zupko, I., Hohmann, J., Tane, P. Alkylbenzoquinones with antiproliferative effect against human cancer cell lines from stem of *Ardisia kivuensis*. *Phytochem. Lett.* **4**, 227-230 (2011)
- ¹⁶ Kirmizibekmez, H., Bardakci Altan, H., Liktor-Busa, E., Zana, A., Yesilada, E., Hohmann, J. Chemical constituents from *Salvia dichroantha*. *Biochem. Syst. Ecol.* **42**, 18-20 (2012)
- ¹⁷ Pusztai, R., Hohmann, J., Rédei, D., Engi, H., Molnár, J. Inhibition of human cytomegalovirus IE gene expression by dihydro- β -agarofuran sesquiterpenes isolated from *Euonymus* species. *In Vivo* **22**, 787-792 (2008)
- ¹⁸ Bishayee, A., Thoppil, R. J., Manda, A., Darvesh, A. S., Ohanyan, V., Meszaros, J. G., Háznagy-Radnai, E., Hohmann, J., Bhatia, D. Black currant phytoconstituents exert chemoprevention of diethylnitrosamine-initiated hepatocarcinogenesis by suppression of the inflammatory response. *Mol. Carcinogen.* (accepted) DOI: 10.1002/mc.21860
- ¹⁹ Thoppil, R. J., Bhatia, D., Barnes, K. F., Háznagy-Radnai, E., Hohmann, J., Darvesh, A. S., Bishayee, A. Black currant anthocyanins abrogate oxidative stress through Nrf2-mediated antioxidant mechanisms in a rat model of hepatocellular carcinoma. *Current Cancer Drug Targets* – in press (2011)
- ²⁰ Bishayee, A., Mbimba, T., Thoppil, R., Háznagy-Radnai, E., Sipos, P., Darvesh, A. S., Folkesson, H. G., Hohmann, J. Anthocyanin-rich black currant (*Ribes nigrum* L.) extract affords chemoprevention against diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinogenesis in rats. *J. Nutr. Biochem.* **22**, 1035-1046 (2011)
- ²¹ Bishayee, A., Háznagy-Radnai, E., Mbimba, T., Sipos, P., Morazzoni, P., Darvesh, A.S., Bhatia, D., and Hohmann, J. Anthocyanin-rich black currant extract suppresses the growth of human hepatocellular carcinoma cells. *Nat. Prod. Commun.* **5**, 1613-1618 (2010)
- ²² Martins, A., Toth, N., Vanyolos, A., Beni, Z., Zupko, I., Molnar, J., Bathori, M., Hunyadi, A. Significant activity of ecdysteroids on the resistance to doxorubicin in mammalian cancer cells expressing the human ABCB1 transporter. *J. Med. Chem.* x.doi.org/10.1021/jm300424n, (2012)