

KUTATÓSAROK

Richter Gedeon Nyrt. munkatársak tudományos közleményei XVII.

1. Balogh György Tibor, Gyarmati Benjámin, Nagy Balázs, Molnár László, Keserű György Miklós:

Comparative evaluation of in silico pKa prediction tools on the Gold Standard dataset
QSAR Combinatorial Science, 28, 1148-1155 (2009). **IF: 2.59.**

A szerzők öt különböző ionizációs konstanst (pKa) előrejelző szoftvert (ACDpKa, Epik, Marvin pKa, Pallas pKa, VCCpKa) hasonlítottak össze 248 db azonos körülmények között, potenciometrikus, illetve UV - pH titrálással meghatározott pKa-val rendelkező un. Gold Standard vegyületek adatait felhasználva. A statisztikai analízis alapján a kísérletes pKa adatokkal összevetve a VCC előrejelző mutatkozott a legpontosabbnak. A VCC pKa hátránya, hogy egy adott vegyületnek csak a legerősebb savi, illetve alkalikus funkcióhoz tartozó ionizációs konstanst képes megadni. Az általános statisztikai összevetésen túl rámutatnak azokra a szerkezeti motívumokra, mint a guanidin, enolos hidroxil csoport, illetve gyenge NH savak, melyek pKa értékét több becslő is csak nagy hibával tudott megadni. Összehasonlítva az előrejelzők használhatóságát, figyelembe véve a pKa előrejelzés jóságát, illetve gyógyszerkémiail problémákban való alkalmazhatóságát, a szerzők az ACD, illetve Marvin pKa előrejelzők használatát tartják jó kompromisszumnak.

2. Billes Ferenc, Paula Veronica Podea, Mohammedné Ziegler Ildikó, Monica Toşa, Hans Mikosch, Dan-Florin Irimie:

Formyl- and acetylindols: vibrational spectroscopy of an expectably pharmacologically active compound family

Spectrochimica Acta Part A., 74, 1031-1045 (2009). **IF: 1.62.**

A szerzők indol és hét indolszármazék (3-formil-indol, 1-metil-3-formil-indol, 1-etil-3-formil-indol, 3-acetil-indol, 1-metil-3-acetil-indol, 1-etil-3-acetil-indol, 1,3-diacetil-indol) anyagszerkezeti sajátosságait hasonlították össze rezgési spektroszkópiai mérés és kvantum kémiai modellezés módszerével. Megállapították, hogy az indol 3-as helyzetében az aldehid- vagy alkilszubsztitúció nem okoz lényeges változást a molekula geometriájában, de észrevehető hatás tapasztalható a molekulák töltéseloszlásában és rezgési állandóiban. Az aldehid csoport jelenléte a molekulák asszociációra való hajlamát növeli. Az alkilszubsztitúció az aldehid karboniljának vegyértékrezgését valamivel magasabb frekvencia felé tolja. A második acetil csoport 1-es pozícióban való belépése nem összehasonlítható hatásában az 1-es alkil csoportéval.

3. Bölcskei Kata, Tékus Valéria, Dézsi László, Szolcsányi János, Pethő Gábor:

Antinociceptive desensitizing actions of TRPV1 receptor agonists capsaicin, resiniferatoxin and

N-oleoyldopamine as measured by determination of the noxious heat and cold thresholds in the rat

European Journal of Pain, doi:10.1016/j.ejpain.2009.08.005 (2009). **IF: 3.80.**

A szerzők három TRPV1 receptor agonista, a kapszaicin, a reziniferatoxin (RTX) és az N-oleoil-dopamin (OLDA) hosszú távú, deszenzibilizáló hatását vizsgálták patkányokon a nociceptív hőküszöbre és a nociceptív hideg küszöbre. A vizsgálatokat emelkedő hőmérsékletű forró/hideg lapon végezték. Az eredmények szerint a kapszaicin és az RTX dózisfüggő módon megemeli a hőküszöböt, illetve csökkenti a hideg küszöböt, ami arra utal, hogy az egész nociceptív idegvégződést képesek deszenzibilizálni. Az OLDA előkezelés viszont csak a TRPV1 receptor aktivációval kiváltott válaszokat csökkentette, azaz csak a receptort volt képes deszenzibilizálni.

4. Fekete Szabolcs, Fekete Jenő, Ganzler Katalin:

Characterization of new types of stationary phases for fast liquid chromatographic applications

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 50, 703-709 (2009). **IF: 2.63.**

A szerzők a legkorszerűbb 5 cm hosszú, kis átmérőjű (2 és 2,1 mm) monolit, sub-2 µm-es teljesen porózus és héjszerkezetű töltetek hatékonyságát vizsgálták izokratikus valamint gradiens elúciós rendszerekben a különböző gyors-kromatográfiás technikák összevetésének céljából. Gradiens elúció során a legnagyobb hatékonyságot az 1,5 µm-es porózus töltet adta. Izokratikus elválasztás esetén, konvencionális HPLC rendszert alkalmazva ($p_{\max}=400$ bar) a monolit kolonna – kis áramlási ellenállásának köszönhetően – jó hatékonyságot mutat, viszont ultra-nagynyomású rendszerekben ($p_{\max}>400$ bar) az 1,5 és 1,7 µm-es porózus töltetek biztosítják a teoretikusan megvalósítható leggyorsabb elválasztást.

5. Fekete Szabolcs, Fekete Jenő, Molnár Imre, Ganzler Katalin:

Rapid high performance liquid chromatography method development with high prediction accuracy, using 5 cm long narrow bore columns packed with sub-2µm particles and Design Space computer modeling

Journal of Chromatography A., 1216, 7816-7823 (2009). **IF: 3.76.**

A szerzők szisztematikus módszerfejlesztési stratégiát javasolnak 5 cm hosszú sub-2 µm-es kolonnákra. A számítógépes modellezéssel alátámasztott módszerfejlesztés ideje körülbelül negyedére csökkenthető a konvencionális kolonnákhoz képest. A cikk különböző típusú vegyületekre mutat be példákat, igen jó jóslási pontossággal. A számítógépes jóslás pontossága függ az alkalmazott nyomástól. 400 bar alatt kb 2-3% pontosság várható el, míg 600 bar mellett a jóslás pontossága körülbelül 4-5%. Egy átlagos gyógyszeripari elválasztásra (tisztaság, bomlás vizsgálata) akár egy nap alatt is fejleszthető specifikus módszer.

6. Fekete Szabolcs, Ganzler Katalin, Fekete Jenő:

Facts and myths about columns packed with sub-3µm and sub-2µm particles

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 51, 56-64 (2010). **IF: 2.63.**

A szerzők bizonyították, hogy a sub-2 és sub-3 µm-es kromatográfiás töltetek hatékonysága a gyakorlatban nem annyira jó, mint azt az elméletek alapján várhatnánk. Az összes kereskedelmi forgalomban kapható kolonnát (1,5 – 3,0 µm) redukált és kinetikus függvények segítségével hasonlították össze. Kb. 2,2 µm az a határ, ami alatt a kolonna töltés, illetve az ultra-nagynyomás káros mellékhatási (hőeffektusok, oldószerkompresszibilitás) olyan mértékűek, hogy jelentősen elmarad a gyakorlatban mért hatékonyság az elméletileg elvárható értéktől. Az 1,7, 1,9 és 2,1 µm-es töltetek a gyakorlatban azonos elválasztási időt biztosítanak.

7. Felföldi-Gáva Anikó, Simándi Béla, Plánder Szabina, Szarka Szabolcs, Szőke Éva, Kéry Ágnes:

Betulaceae and Platanaceae plants as alternative sources of selected lupane-type triterpenes; their composition profile and betulin content

Acta Chromatographica, 21, 671–681 (2009). **IF: 0.62.**

A biológiailag aktív pentaciklikus triterpének közül a betulin, betulinsav és lupeol valamint származékaik számos daganat típus ellen bizonyultak hatékonynak preklinikai vizsgálatokban. A nyírfakéreg, mint jelentős betulin forrás a szakirodalomból jól ismert, ugyanakkor a kvantitatív adatok hiányosak. A szerzők munkájának célja a betulin és származékai újabb forrásának feltárása, előfordulásuk kvalitatív és kvantitatív analízise, valamint a hagyományos Soxhlet- illetve szuperkritikus fluid extrakció hatékonyságának vizsgálata volt. Az eredmények azt tükrözik, hogy a *Betula* fajok mellett az *Alnus* és *Platanus*

fajok a lupán-vázis triterpének alternatív forrásai lehetnek, a szuperkritikus fluid extrakció pedig alkalmas módszer lehet hatékony kinyerésükre.

8. Gergics Péter, Patocs Attila, Tóth Miklós, Igaz Péter, Szűcs Nikolett, Likó István, Fazakas Ferenc, Szabo Istvan, Kovacs Balazs, Gláz Edit, Rácz Károly:

Germline VHL gene mutations in Hungarian families with von Hippel-Lindau disease and patients with apparently sporadic unilateral pheochromocytomas

European Journal of Endocrinology, 161, 495-502 (2009). **IF: 3.79.**

A szerzők 7 von Hippel-Lindau szindrómás (VHL) család 35 tagjában és 37 látszólag sporadikus egyoldali phaeochromocytomában (LSP) szenvedő betegnél hazánkban elsőként végeztek átfogó jellegű vizsgálatot a betegség-okozó VHL gén eltérések azonosítására. A pont mutációk és kis gendelációk kimutatására alkalmas direkt DNS szekvenáláson kívül a VHL gén nagy szakaszát érintő delációk vizsgálatára kvantitatív PCR és MLPA módszereket használtak. A kimutatott génhibák között 1 nonsense mutáció (R161X), 6 missense mutáció (L158V, R167Q, S80I, L63P, Y156C és R167G), 1 kis deláció (354_355delCT) és 2 nagy gendeláció volt. A szerzők megállapították hogy a vizsgált betegekben a génhibák eloszlása hasonló a nyugati, japán és kínai betegekéhez.

9. Görög Sándor:

Quo vadis analitika? Quo vadis analitikus?

Magyar Kémikusok Lapja, 44, 307-311 (2009).

A dolgozat a szerzőnek a jelenkori analitikai kémia helyzetével, feladataival, fejlődési lehetőségeivel kapcsolatos gondolatait tartalmazza külön hangsúlyt helyezve az alkalmazott analitikusok helyzetére és lehetőségeire.

10. Grün Alajos, Molnár István Gábor, Bertók Béla, Greiner István, Keglevich György:

Synthesis of α -hydroxy-methylenebiphosphonates by the microwave-assisted reaction of α -oxophosphonates and dialkyl phosphites under solventless conditions

Heteroatom Chemistry, 20, 350-354 (2009). **IF: 1.16.**

A szerzők hidroximetilén-bifoszfónátokat állítottak elő dialkil-foszfítoknak α -oxofoszfónátok oxocsoportjára való addíciójával dialkil-amin katalizátor jelenlétében mikrohullámú sugárzás segítségével, oldószermentes körülmények között. A reakció konverziója és szelektivitása kiváló volt összehasonlítva a termikus körülmények között végrehajtott reakcióval: a foszfónát-foszfát melléktermékhez vezető, átrendeződéssel járó reakció kiküszöbölhető volt.

11. Helyes Zsuzsanna, Pintér Erika, Sándor Katalin, Elekes Krisztián, Bánvölgyi Ágnes,

Keszthelyi Dániel, Szőke Éva, Tóth Dániel Márton, Sándor Zoltán, Kereskai László, Pozsgai Gábor, Jeremy P. Allen, Piers C. Emson, Markovics Adrienn, Szolcsányi János:

Impaired defense mechanism against inflammation, hyperalgesia, and airway hyperreactivity in somatostatin 4 receptor gene-deleted mice

Proceedings of the National Academy of Sciences, 106, 13088-13093 (2009). **IF: 9.38.**

Ismert a kapszaicin szenzitív idegekből felszabaduló szomatosztatin szisztémás fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatása, de kevésbé tisztázott, hogy az öt szomatosztatin receptor altípus közül melyik felelős ezekért a hatásokért. A szerzők a szomatosztatin receptor 4-es altípusának szerepét vizsgálták génhíányos egerek (sst4 -/-) alkalmazásával. Számos gyulladáscsökkentő és fájdalom modellben, pld. a carragenin indukált akut lábödéma és fájdalom, CFA indukált krónikus ízületi gyulladás és oxazonon indukált késői bőr hiperszenzitivitációs reakció esetén az sst4-/- génhíányos egerek súlyosabb reakciót mutattak mint a vad típusú kontroll állatok. Az asztmás megbetegedést modellező liposzacharid belélegeztetésével kiváltott bronchus összehúzódás és gyulladás szintén fokozottabb volt a génhíányos egerekben, amint azt a tüdő szövetből végzett szövettani vizsgálattal, gyulladásos mediátorok és enzimek szintjének mérésével igazolták. A szerzők megállapították, hogy a szomatosztatin gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatásának

közvetítésében a 4-es receptor altípusnak kifejezett szerepe van, így ez a receptor ígéretes célpont a gyógyszerfejlesztés számára.

12. R. Hernandez, M. Cooney, Dualé, M. Gálvez, S. Gaynor, G. Kardos, C. Kubiak, S. Mihaylov, J. Pleiner, G. Ruberto, N. Sanz, M. Skoog, P. Souri, C.O. Stiller, A. Strenge-Hesse, Vas Ádám,

D. Winter, X. Carné:

Harmonisation of ethic committee's practice in 10 European countries

Journal of Medical Ethics, 35, 696-700 (2009). **IF: 1.35.**

A 2001/20/EC európai uniós direktíva célul tűzte ki a klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos európai gyakorlat - beleértve az etikai bizottságok felépítését és működését - harmonizálását. Szerzők a European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) Etikai Munkacsoportjaként 10 európai ország gyakorlatát mérték fel. Az ECRIN tagja Magyarország is. Felmérésük eredménye azt igazolta, hogy a harmonizációs törekvések ellenére igen nagy országok közötti különbség mutatkozik az etikai bizottságok száma, típusai, személyi összetétele és jogi állása vonatkozásában. Fontos további feladat a különbségek okainak mélyebb elemzése annak érdekében, hogy az eltérő gyakorlatok közelítése vonatkozásában érdemi lépést lehessen tenni.

13. Horváth Anita, Frigyes Dávid, Mahó Sándor, Berente Zoltán, Kollár László, Skoda-Földes Rita:

Facile synthesis of steroidal vicinal hydroxysulfides via the reaction of steroidal epoxides with thiols in the presence of an ionic liquid

Synthesis, 4037-4041 (2009). **IF: 2.44.**

Szteroid 2,3-epoxidok tiolokkal való gyűrű-felnyitása hatékonyan végrehajtható a Brønsted-savas ionos folyadék [Hmim]⁺Br⁻ mint visszaforgatható oldószer és katalizátor jelenlétében. Más ionos folyadékok vagy só ömledékek gyengébb konverziót és/vagy szelektivitást eredményeztek. [bmim]⁺Br⁻ jelenlétében a 2,3-epoxi-17-onok 2,17- és 3,17-dionokká való átalakulását is megfigyelték.

14. Hoyk Zsófia, Csákvári Eszter, Szájli Ágota, Kóti János, Paragi Gábor, Gyenes Andrea, Wölfling János, Roland Pfoh, Stephan Rühl, Párducz Árpád:

Computer-aided structure analysis of an epimerized dehydroepiandrosterone derivative and its biological effect in a model of reactive gliosis

Steroids, 75, 265-271 (2010). **IF: 2.59.**

Korábbi vizsgálataink igazolták, hogy a dehidroepiandroszteron (DHEA) neuroszteroid a patkány szaglógumó (agy legplasztikusabbnak tekinthető területe) kísérletes deafferentációját követően kialakuló reaktív asztrogliózist indirekt módon csökkenti. Ezen eredményből kiindulva a 3β-hidroxi-16α-jódmethyl-13α-androszt-5-én-17β-ol (16α-jódmethyl-13α-DHEA származék) vegyület neuroprotektív hatását is megvizsgáltuk az idegi sérülés reaktív gliosis állatmodelljében. A 16α-jódmethyl-13α-DHEA származék a DHEA-ra jellemző neuroprotektív hatást, DHEA-tól eltérően, csak aromatózsgátló jelenlétében mutatta. A két vegyület eltérő biológiai viselkedésének értelmezéséhez vizsgáltuk a vegyületek metabolikus stabilitását, továbbá számítógéppel segített szerkezet-hatás összefüggés vizsgálatot végeztünk.

15. Huszár József, Timár Zoltán, Bogár Ferenc, Penke Botond, Kiss Róbert, Szalai Krisztina Katalin, Schmidt Éva, Papp Andrea, Keserű György:

Aspartic acid scaffold in bradykinin B1 antagonists

Journal of Peptide Science, 15, 423-434 (2009). **IF: 1.77.**

A szerzők az irodalomban korábban leírt dihydroquinoxalinone vázú bradykinin B1 receptor antagonisták szerkezete alapján tervezett különböző aszparaginsav származékok bradykinin

B1 antagonist hatását vizsgálták. Az előállított vegyületek között több hatásos anyag is szerepel. Ezen B1 antagonist hatású anyagok receptorhoz való kötődésének módját a Merck által publikált B1R modell módosított változatán, az EC2 hurokkal kiegészített receptor modellen vizsgálták. A vizsgálatokból kiderült, hogy az aszparaginsav származékok kötődésmódja hasonló a dihydroquinoxalinone származékokéhoz, amely kötődésben az EC2 huroknak fontos szerepe van, illetve az antagonist hatás elérésének nem feltétele, a rigid vázszerkezet.

16. Kalász Huba, Benkő Bernadett, Gulyás Zsolt, Tekes Kornélia:

Lipophilicity determination using both TLC and calculations

Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, 32, 1342-1258 (2009). **IF: 1.03.**

A szerzők fordított fázisú vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel megmérték és a CompuDrug Pallas programjával kiszámították számos fenil-alkil vegyület, ekdiszteroid és dermorfin származék lipofilitását. A legtöbb esetben jó egyezést találtak a mért és számított logP értékek között.

17. Kiss Róbert, Keserű György Miklós:

Histamine H4 receptor ligands and their potential therapeutic applications

Expert Opinion on Therapeutic Patents 19, 119-135 (2009). **IF: 1.59.**

A szerzők áttekintik a legújabban felfedezett hisztamin receptor, a humán hisztamin H4 ligandumainak szabadalmi irodalmát. Feltérképezik a területen aktív gyógyszervállalatok és kutatóintézetek tevékenységét és az irodalmi adatok alapján összefoglalják a H4 agonistákban és antagonistákban rejlő terápiás lehetőségeket.

18. Kurkó Dalma, Bekes Zsófia, Gere Anikó, Baki Andrea, Boros András, Kolok Sándor, Bugovics Gyula, Nagy József, Szombathelyi Zsolt, Ignác-Szendrei Györgyi:

Comparative pharmacology of adrenergic α_2 receptors coupled to Ca^{2+} signaling through different $G\alpha$ proteins

Neurochemistry International, 55, 467-475 (2009). **IF: 3.23.**

Az adrenalin és noradrenalin fiziológia hatásait közvetítő adrenerg α_1 , α_2 és β receptorok kiemelkedő molekuláris célpontjai a gyógyszerkutatásnak. A szerzők α_2C receptort és kiméra $G\alpha_{i5}$ illetve promiszkuus $G\alpha_{16}$ fehérjéket stabilan kifejező nem neuronális sejtvonalakat hoztak létre és jellemezték farmakológiailag, amely lehetővé teszi új típusú adrenerg receptor agonisták funkcionális tesztelését és alegység-szelektivitásuk ellenőrzését. A kiméra és promiszkuus G fehérjék alkalmazásával lehetővé vált az α_2C receptorra ható vegyületek nagy áteresztőképességű teszteken történő gyors, megbízható, költséghatékony szűrésére Ca^{2+} -fluorometriás módszerrel.

19. Német Zoltán, Sajó István, Demeter Ádám:

Rietveld refinement in the routine quantitative analysis of famotidine polymorphs

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 51, 572-576 (2010). **IF: 2.63.**

A szerzők továbbfejlesztették korábbi módszereiket a famotidin polimorf keverékek mennyiségi meghatározására. A kidolgozott módszer Rietveld finomítást alkalmaz a keverékek röntgen-pordiffraktogramján, melyet két fólia közé zárt mintáról mérnek transzmissziós geometriában. A közlemény a modellvegyületen keresztül szemlélteti a transzmissziós geometria és a fókuszált röntgensugárzás hatékonyságát a kitüntetett orientáció csökkentésében, valamint a transzparens fóliában végzett egyszerű mintaelőkészítés előnyét a sorozatmérések kivitelezésében. Ez a kombináció megfelelő minőségű adatokat szolgáltat a Rietveld finomításhoz, amely a mennyiségi fázisanalízis ma ismert egyik legmegbízhatóbb módszere, s amely a kísérleti paraméterek gondos illesztése után rutinszerűen alkalmazható.

20. Orgován Gábor, Tihanyi Károly, Noszál Béla:

NMR analysis, protonation equilibria and decomposition kinetics of tolperisone

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 50, 718-723 (2010). **IF: 2.63.**

A szerzők NMR analízis segítségével, elválasztási módszerek alkalmazása nélkül négy különböző hőmérsékleten meghatározták az izomrelaxáns tolperizon tautomer-specifikus protonálódási állandóit valamint a spontán és hidroxil-katalizált bomlás sebességi állandóit. Meghatározták a bomlási reakció aktiválási paramétereit és javaslatot tettek a reakció mechanizmusára.

21. Patyi Gergő, Marosi György, Antal István, Bódis Attila:

Hatóanyagok oldódásának elősegítése extrúziós technológiával.

Acta Pharmaceutica Hungarica 79, 124-133 (2009).

Vízben rosszul oldódó hatóanyagok esetén a kristályos állapot megszüntetése lehetőséget teremt a biohasznosíthatóság esetleges javítására. A készítményfejlesztés során különböző technológiai megoldásokkal az aktív vegyület molekuláris szintű eloszlata – szilárd oldat – érhető el. Ezeknek a rendszereknek termodinamikai és kinetikai viselkedése az amorf állapothoz áll közel. Az ikercsigás olvadék extrúzió során a lágyított polimerben a nyomás, hő és mechanikai hatás következtében a hatóanyag elemi részecskéi elkülönülnek egymástól, így a mátrixban homogén eloszlás érhető el. A termék további feldolgozásra, szükség esetén egy hűtő zónát beiktatva, gyakorlatilag azonnal alkalmas. Az extrúzióval elérhető hatás paraméterfüggését – spironolakton példáján – Raman mikroszkóppal és porröntgen diffrakcióval követtük nyomon.

22. Petrovay Fruzsina, Balla Eszter, Németh István, Gönczöl Éva:

Genotyping of *Chlamydia trachomatis* from the endocervical specimens of high-risk women in Hungary

Journal of Medical Microbiology, 58, 760-764 (2009). **IF: 2.19.**

A szerzők magas rizikócsoportot képviselő prostituált populációban egy gyakori, szexuális úton terjedő kórokozó, a *Chlamydia trachomatis* előfordulását vizsgálták, valamint a baktérium egyes szerotípusainak azonosítása céljából PCR alapú RFLP genotipizáló metodikát dolgoztak ki. Az eredmények alapján a *C. trachomatis* fertőzés prevalenciája 6,6% volt, amelyet korcsoportos bontásban vizsgálva a 20 év alattiak körében bizonyult a legmagasabbnak. A pozitív mintákban a baktérium hét különböző szerotípusát sikerült azonosítani. Hazánkban ezek közül - más külföldi adatokkal összehangban - a leggyakoribbak a D (34,4%), E (21,9%) és F (18,8%) szerotípusok voltak, emellett a G (9,4%), J (9,4%), H (3,1%) és I (3,1%) szerotípusok fordultak elő.

23. Raffai Gábor, Csekő Csongor, Kocsis László, Dézsi László, Monos Emil:

Does long-term experimental antiorthostasis lead to cardiovascular deconditioning in the rat?

Physiological Research, 58, 57-67 (2009). **IF: 1.51.**

A szerzők hét napos 45°-os fej-le döntés (HDT) hemodinamikai hatásait vizsgálták éber patkányon. Az artériás vérnyomást (BP) telemetriásan regisztrálták, a szívfrekvenciát (HR), a nyomásspektrumot és az artériás baroreflex érzékenységét (sBRS) számították. A dekondicionálódást HDT előtt és után 2 órával 45°-os fej-fel döntéssel (HUT) tesztelték. HDT 2-3 napig tartó 8%-os BP és HR emelkedést váltott ki. HR variabilitása nem változott, sBRS fokozatosan csökkent. Mindkét HUT BP emelkedést és sBRS csökkenést, míg HDT utáni HUT HR fokozódást okozott. Krónikus antigravitációs terhelés nem vezetett kardiovaszkuláris dekondicionálódáshoz, de a baroreflex eltolódás és a tachikardia keringésszabályozási zavarokra utal.

24. Reismann Péter, Likó István, Igaz Péter, Patócs Attila, Rácz Károly:

Pharmacological options for treatment of hyperandrogenic disorders

Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 9, 1113-1126 (2009). **IF: 2.21.**

A szerzők áttekintik az androgén ellenes terápiában jelenleg használt gyógyszerek (pl: cyproterone acetate, spironolactone, flutamide és finasteride) kémiai szerkezetét és hatásmechanizmusát. Összegzik a szteroid és nem szteroid antiandrogén és 5α -reduktáz inhibitor kutatások fontosabb kémiai és farmakológiai eredményeit. Végül röviden elemzik a nem klasszikus antiandrogén gyógyszereket mint az inzulin érzékenyítőket, a ketoconazolt és GnRH agonistákat.

25. Sárvári Miklós, Szegő Éva, Barabás Klaudia, Jávor András, Tóth Szilvia, Kovács Zoltán, Ábrahám István:

Genistein induces phosphorylation of cAMP response element-binding protein in neonatal hypothalamus in vivo

Journal of Neuroendocrinology, 21, 1024-1028 (2009). **IF: 3.25.**

A szerzők az ösztadiol központi idegrendszerben kifejtett egyik hatását, a CREB transzkripció faktor aktivációját vizsgálták a hypothalamus idegmagjaiban. Két ösztrogén receptor (ER) agonista, a 17β -ösztadiol és a genistein hatását hasonlították össze. Megállapították, hogy mindkét agonista hatástalan a CREB foszforilációjára a paraventriculáris mag magnocelluláris sejtjeiben. Ezzel szemben mindkét ER agonista esetében a CREB gyors aktivációja volt megfigyelhető a mediális preoptikus területen. A szerzők egy ER-béta által közvetített hatást azonosítottak a központi idegrendszerben.

26. Szabó György, Varga Balázs, Páyer-Lengyel Dóra, Szemző Attila, Erdélyi Péter, Vukics Krisztina, Szikra Judit, Hegyi Éva, Vastag Mónika, Kiss Béla, Laszy Judit, Gyertyán István, Fischer János:

Chemical and biological investigation of cyclopropyl containing diaryl-pyrazole-3-carboxamides as novel and potent cannabinoid type 1 receptor antagonists

Journal of Medicinal Chemistry, 52, 4329-4337 (2009). **IF: 4.90.**

A szerzők számos ciklopropil "building block"-ot tartalmazó diaril-pirazol-karboxamid származékot állítottak elő, mint CB1 antagonistákat. A vegyületek többségének *in vitro* tulajdonságai és metabolikus stabilitása előnyösebbnek bizonyult a kiindulási anyavegyületnél. A legjobb vegyület jelentős testsúlycsökkentő hatást mutatott az alkalmazott állatmodelleken, emellett a lipid paraméterek tekintetében is kiemelkedő eredményt mutatott az ismert, klinikailag releváns CB1 antagonistákhoz képest.

27. Szappanos Ágnes, Patócs Attila, Tőke Judit, Boyle Belema, Sereg Marta, Majnik Judit, Borgulya Gabor, Varga Ibolya, Likó István, Rácz Károly, Tóth Miklós:

BclI polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is associated with decreased bone mineral density in patients with endogenous hypercortisolism

Clinical Endocrinology, 71, 636-643 (2009). **IF: 3.40.**

A szerzők vizsgálták a glükokortikoid receptor polimorfizmusainak hatását a csontanyagcserére és a csontsűrűsége olyan betegekben, akiknél magas volt az endogén glükokortikoid szint. A vizsgálatba bevontak ACTH termelő hipofízis daganatos, Cushing szindrómás és egészséges kontrol pacienseket. A polimorfizmusokat allélspecifikus PCR-val, PCR-RFLP-val és Taqman allél specifikus esszékkel határozták meg. A szerzők szoros összefüggést mutattak ki a GR homozigóta BclI polimorfizmusa és a csökkent csontsűrűség, valamint a megnövekedett beta-CrossLaps Z-scores értékek között. A többi vizsgált GR polimorfizmus (N363S, ER22/23EK és A3669G) nem volt hatással a csontsűrűsége a vizsgált esetekben.

28. Szőke Éva, Börzsei Rita, Tóth Dániel Márton, Lengl Orsolya, Helyes Zsuzsanna, Sándor Zoltán, Szolcsányi János:

Effect of lipid raft disruption on TRPV1 receptor activation of trigeminal sensory neurons

European Journal of Pharmacology, 628, 67-74 (2010). **IF: 2.79.**

A lipid tutajok a sejt membrán különleges lipid összetételű részei, melyeknek szerepe lehet

egyres sejtfelszíni receptorok működésének modulálásában. A TRPV1 receptor a polimodális fájdalom idegvégződéseken található receptor, mely hővel és különböző kémiai anyagokkal többek közt a paprika csípős hatóanyagával a kapszaicinnal aktiválható. Ebben a cikkben a szerzők a lipid tutajok hatását vizsgálták a TRPV1 receptorra, izolált szenzoros neuronokban és TRPV1 receptort kifejező CHO sejteken. A lipid tutajok károsítása koleszterin kivonással, szfingomielináz kezeléssel és gangliozid szintézis gátlással csökkentette a TRPV1 receptor aktivációját kapszaicin, resiniferatoxin, anandamide, OLDA és alacsony pH által történő indukálás esetén. Különbségeket lehetett megfigyelni a frissen izolált szenzoros neuronok és a TRPV1 transzfektált sejtek reakcióiban. Szintén különbségeket találtak a receptor két alap aktivátora, a kapszaicin és a resiniferatoxin által kiváltott reakciókban az eltérő lipid tutaj károsító kezelések esetén, mely megfigyelés alátámasztja azt az elképzelést, hogy e két anyag különbözőképpen aktiválja a TRPV1 receptort.

29. Tömböl Zsófia, Szabó Péter M., Molnár Viktor, Wiener Zoltán, Tölgyesi Gergely, Horányi János, Riesz Péter, Reismann Péter, Patócs Attila, Likó István, Gaillard Rolf Christian, Falus András, Rácz Károly, Igaz Péter:

Integrative molecular bioinformatics study of human adrenocortical tumors: MicroRNA, tissue-specific target prediction, and pathway analysis

Endocrine-Related Cancer, 16, 895-906 (2009). **IF: 5.24.**

Szerzők mellékvesekéreg daganatokat és kortizol termelő adenómákat vizsgáltak transzkriptomikai és miRNS méréseket integrálva bioinformatikai módszerekkel. Az miRNS-mRNS kölcsönhatások jóslására új szövetspecifikus miRNS target predikciós módszert alkalmaztak. A módszerrel hat szignifikánsan eltérő expressziójú miRNS-t azonosítottak. A miR-511 és miR-503 aránya szignifikáns és érzékeny eltérést mutatott a mellékvesekéreg daganatok és kortizol termelő adenómák között, így ez a molekuláris marker diagnosztikai céllal is használható. A biokémiai útvonal elemzés a G2/M sejtciklus szabályozási pont sérülésére mutat rá.

30. Varga Balázs, Markó Károly, Hádinger Nóra, Jelítai Márta, Demeter Kornél, Tihanyi Károly, Vas Ádám, Madarász Emilia:

Translocator protein (TSPO 18 kDa) is expressed by neural stem and neuronal precursor cells

Neuroscience Letters 462, 257-262 (2009). **IF: 2.20.**

A mitokondriális TPSO fehérje része a mitokondriális permeabilitás pórusnak. Ismert perifériás benzodiazepin vagy mitokondriális benzodiazepin kötőhely néven is. Fontos, de nem teljesen ismert szerepe van az apoptotikus folyamatokban és a koleszterol mitokondriális transzportjában is. Számos molekulának, többek között a vinpocetinnek van affinitása ehhez a kötőhelyhez. Ez a fehérje csak a glia sejtek mitokondriumaiban valamint károsodott neurális régiókban található meg, a felnőtt és egészséges idegrendszerben a neuronok nem expresszálják. Neurális őssejtekben a TPSO fehérje jelen van de represszálódik a neuron képződés egy viszonylag késői szakaszában. Ennek a fehérjének a kimutatása alkalmas lehet neuronális differenciáció markerezésére.

31. Völgyi Geregely, Béni Szabolcs, Takács-Novák Krisztína és Görög Sándor:

Theoretical problems associated with the use of acetic anhydride as a co-solvent for the non-aqueous titration of hydrohalides of organic bases and quaternary ammonium salts

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 51, 18-23 (2010). **IF: 2.63.**

Szerzők a szerves bázisok hidrohalogenidjei és kvaterner ammonium sók ecetsav-anhidrid és ecetsav elegyében való perklorosavas titrálása során végbemenő reakciókat tanulmányozták a potenciometrikus titrálási görbék és az elegy NMR spektroszkópiai vizsgálata segítségével. A szakirodalomban elfogadott vélekedéssel szemben azt találták, hogy a titráló ágens tulajdonképpen a titrálás során *in situ* keletkező acetyl-perklorát és a titrálás során stöchiometrikus mennyiségű acetyl-halogenid képződik. Dr. Görög Sándor

