

**Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság  
Gyógynövény Szakosztály**



**Fiatal  
Gyógynövénykutatók  
Fóruma**

**Szeged, 2018. november 30.**

# **FIATAL GYÓGYNÖVÉNYKUTATÓK FÓRUMA**

**A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság  
Gyógynövény Szakosztályának tudományos konferenciája**

**Gyógynövénykutató Intézet, Budakalász**

**2018. november 30.**

**doi: [10.14232/fgykf.2018.af](https://doi.org/10.14232/fgykf.2018.af)**

**PROGRAM**

- 12:45-13:00      **Regisztráció**
- 13:00-13:05      **Megnyitó**

**ELŐADÁSOK**

- A1 - 13:05-13:20**      **Vollár Martin, Csupor Dezső:**  
Hazai mohafajok fitokémiai és farmakológiai vizsgálata
- A2 - 13:20-13:35**      **Reham Hammadi, Norbert Kúsz, Judit Hohmann, Andrea Vasas:**  
Phytochemical investigation of *Euphorbia matabelensis*
- A3 - 13:35-13:50**      **Plaszko Tamás, Szűcs Zsolt, Cziáky Zoltán, Kiss-Szikszai Attila, Vasas Gábor, M-Hamvas Márta, Gonda Sándor:**  
Egyszerű gél-előhívási módszer mirozináz enzimaktivitás detektálásához
- A4 - 13:50-14:05**      **Stefkó Dóra, Barta Anita, Kúsz Norbert, Csorba Attila, Bakacsy László, Szepesi Ágnes, Hohmann Judit, Vasas Andrea:**  
*A Juncus gerardii* fitokémiai vizsgálata

**SZÜNET**

- B1 - 14:20-14:35**      **Javad Mottaghipisheh, Márta Nové, Gabriella Spengler, Norbert Kúsz, Judit Hohmann, Dezső Csupor:**  
Antiproliferative and cytotoxic activities of furocoumarins of *Ducrosia anethifolia*
- B2 - 14:35-14:50**      **Kerekes Diána, Csorba Attila, Gosztola Beáta, Zámboriné Németh Éva, Csupor Dezső:**  
Furokumarinok, mint az édeskömény potenciálisan toxikus összetevői

- B3 - 14:50-15:05**     **Ahmed Latif, Tímea Gonda, Norbert Kúsz, Ágnes Kulmány, István Zupkó, Attila Hunyadi:**  
Synthesis and evaluation cytotoxic and antioxidant effects of naringenin oxime relative to naringenin on human cancer cell lines
- B4 - 15:05-15:20**     **Bús Csaba, Kúsz Norbert, Kulmány Ágnes, Zupkó István, Tóth Barbara,**  
**Hohmann Judit, Hunyadi Attila, Vasas Andrea1:**  
A junkuenin B félszintetikus származékainak előállítása és a vegyületek antiproliferatív hatásának vizsgálata

## ELŐADÁSKIVONATOK

**A1**

doi: 10.14232/fgykf.2018.a1

**Hazai mohafajok fitokémiai és farmakológiai vizsgálata**Vollár Martin, Csupor Dezső

SZTE GYTK Farmakognóziai Intézet, 6720 Szeged, Eötvös u. 6.

**Bevezetés:** A növényvilágban a magasabbrendű fajokkal végezték a legtöbb vizsgálatot bioaktív vegyületek után kutatva, a kevésbé vizsgált taxonok iránt egyre nagyobb az érdeklődés. Az alacsonyabbrendű növények között a mohák olyan csoportot képviselnek, amelyeknek több száz faja honos Magyarországon, s amelyek zömét fitokémiai és farmakológiai nem tanulmányozták. Az a tulajdonságuk, hogy igen ellenállóak mikroorganizmusokkal és peszticidekkel szemben, markáns hatású másodlagos anyagcseretermékek jelenlétére utal. Már az amerikai őslakosok is alkalmazták mohákat sebek kezelésére, Kínában pedig a mai napig megtalálhatók a népgyógyászatban, külsőleg és belsőleg alkalmazva.

**Célkitűzés:** A hazai flóra 659 mohafajt tartalmaz, ebből 58 fajnak történtek meg antiproliferatív és antimikrobiális szűrővizsgálataik, melyekben 13 faj mutatkozott hatásosnak; legaktívabbnak a *Paraleucobryum longifolium* bizonyult, így ezzel a fajjal kezdtünk részletes fitokémiai vizsgálatokat.

**Eredmények:** Különböző kromatográfiás technikák alkalmazásával három új ortokinoidális szerkezetű dimer fenantrént izoláltunk a *P. longifolium* kivonatából.

**Módszerek:** Az elválasztásokhoz légköri és vákuum oszlopkromatográfiát, preparatív rétegekromatográfiát és nagy nyomású folyadékkromatográfiát alkalmaztunk normál és fordított fázisokon egyaránt. A szerkezetmeghatározás mágneses magrezonancia mérésekkel, tömegspektrometriai módszerekkel, valamint cirkuláris dikroizmus spektroszkópiával történt.

**Témavezető:** Csupor Dezső

**A2**

doi: 10.14232/fgykf.2018.a2

**Phytochemical investigation of *Euphorbia matabelensis****Reham Hammadi, Norbert Kúsz, Judit Hohmann, Andrea Vasas**University of Szeged, Department of Pharmacognosy, 6720 Szeged, Eötvös u. 6.*

For centuries, *Euphorbia* species have been used by various civilizations as sources of different medicines, due to their marked physiological effects. Diterpene-containing plants of the family Euphorbiaceae are of considerable interest as concerns natural product drug discovery programs because of the wide range of potentially valuable biological activities and the broad structural diversity due to the different polycyclic and macrocyclic skeletons and various aliphatic and aromatic ester groups. However, other compounds, e.g. triterpenes, steroids, and flavonoids can also contribute their diverse pharmacological activities.

In continuation of our investigations on phytochemistry of *Euphorbia* species, *Euphorbia matabelensis* was investigated. This succulent tree is native to Africa and use to treat e.g. depression, high blood pressure, swollen lymph glands, as a purgative in case of poisoning, and to induce abortion. After multiple separation process, including vacuum liquid chromatography, preparative TLC, and HPLC, one diterpene (ingenol) and two flavonoids (naringenin and eriodictyol) were obtained from the chloroform-soluble fractions of the methanol extracts prepared from the stem and root of the plant. The structure elucidation was performed by extensive spectroscopic analysis, including 1D and 2D NMR ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HSQC, and HMBC), and MS experiments, and comparing them with literature data. All compounds were isolated for the first time from the plant.

*Acknowledgement:* This work was supported by the Ministry of Human Capacities, Hungary grant 20391-3/2018/FEKUSTRAT.

*Supervisor:* Andrea Vasas

## A3

doi: 10.14232/fgykf.2018.a3

**Egyszerű gél-előhívási módszer mirozináz enzimaktivitás detektálásához**Plaszko Tamás,<sup>1</sup> Szűcs Zsolt,<sup>1</sup> Cziáky Zoltán,<sup>2</sup> Kiss-Szikszai Attila,<sup>3</sup>Vasas Gábor,<sup>1</sup> M-Hamvas Márta,<sup>1</sup> Gonda Sándor<sup>1</sup><sup>1</sup> Debreceni Egyetem, Növénytan Tanszék, 4010 Debrecen, Egyetem tér 1<sup>2</sup> Nyíregyházi Egyetem, Agrár és Molekuláris Kutató és Szolgáltató Int., 4400 Nyíregyháza, Sóstói út 31/b<sup>3</sup> Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, Debrecen 4010, Egyetem tér 1

A mirozináz a Brassicaceae család számos tagjában előforduló enzim. Glükoszínolát vegyületeket hidrolizál, melyek azután különféle illékony, bioaktív vegyületekké rendeződnek át pl.: nitrilek, tiocianátok, izotiocianátok. Az izotiocianátok jól ismertek antimikrobiális és antikarcinogén tulajdonságaik miatt és ezen vegyületeknek köszönhetjük számos növény emberre gyakorolt jótékony hatását pl: *Armoracia rusticana* (torma).

Kutatásunk során azt a célt tűztük ki magunk elé, hogy egy olyan egyszerű és reverzibilis módszert fejlesszünk ki, melynek segítségével detektálhatjuk a mirozináz aktivitást PAGE és SDS-PAGE módszerekkel elválasztott fehérjekivonatoknál. Az előhívó reagens elkészítéséhez metilvörös festéket használtunk, amely intenzív vörös sávokat produkált glükoszínolátok enzimatis hidrolízise során felszabaduló  $\text{HSO}_4^-$  ionok jelenlétében. Ezután az aktivitást mutató gélsvávokat kivágtuk és származékképző oldatban inkubáltuk annak érdekében, hogy bebizonyítsuk hogy az általunk detektált reakció valóban mirozináz volt. LC-ESI-MS méréssel ezt sikerült is bizonyítani az inkubáló oldatokban mirozináz enzim által létrehozott allil-izotiocianát volt detektálható.

A módszert sikeresen alkalmaztuk elsősorban torma gyökerekből, illetve egyéb Brassicaceae növények különböző részeiből (pl.: mustár, kelbimbó, brokkoli) készített enzimkivonatokon. Ezenfelül tormából izolált endofiton gombák enzimkivonataiban is sikerült mirozináz-szerű enzimaktivitást kimutatni. A módszerünk gyorsnak, egyszerűnek és hatékonynak mutatkozott, amellyel detektálhatunk és részlegesen karakterizálhatunk glükoszínolát bontó enzimeket különféle nehezen kivitelezhető fehérjetisztítási eljárások nélkül.

Témavezető: Gonda Sándor



**A4**

doi: 10.14232/fgykf.2018.a4

**A *Juncus gerardii* fitokémiai vizsgálata**

Stefkó Dóra,<sup>1</sup> Barta Anita,<sup>1</sup> Kúsz Norbert,<sup>1</sup> Csorba Attila,<sup>1</sup> Bakacsy László,<sup>2</sup>  
Szepesti Ágnes,<sup>2</sup> Hohmann Judit,<sup>1</sup> Vasas Andrea<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Szegedi Tudományegyetem, Interdiszciplináris Kiválósági Központ, Farmakognózi Intézet, 6720 Szeged  
Eötvös u. 6.

<sup>2</sup> Szegedi Tudományegyetem, Növénybiológiai Tanszék, 6726 Szeged, Közép fasor 52.

A Juncaceae család két legnagyobb nemzetsége a *Juncus* és a *Luzula*. A két genusz fajaiból korábban elsősorban terpenoidokat, flavonoidokat és fenantréneket azonosítottak, amelyek közül kiemelkedő jelentőségűek a figyelemre méltó biológiai aktivitással (pl. *in vitro* citotoxikus, antimikrobiális, antioxidáns és gyulladáscsökkentő hatás) és szerkezeti változékonysággal rendelkező fenantrének. A vegyületek legtöbbje vinilcsoporttal szubsztituált, ezen anyagok kemotaxanómiai szempontból is nagy jelentőséggel bírnak. A Juncaceae család ígéretes fenantrénforrás, azonban napjainkig a család fajainak alig több mint 1%-át tanulmányozták fitokémiai és farmakológiai szempontból.

Munkánk során célul tűztük ki a korábban még nem vizsgált *Juncus gerardii* Loisel. metabolitjainak izolálását és szerkezetmeghatározását.

A szobahőmérsékleten szárított és aprított növényt metanollal perkolátorban extraháltuk. Betöményítést követően a kivonatot 50%-os metanolban oldottuk és *n*-hexánnal, kloroformmal és etil-acetáttal folyadék–folyadék megosztást végeztünk. A fenantrének a CHCl<sub>3</sub>-os és az EtOAc-os frakciókban dúsultak fel, így ezekkel dolgoztunk tovább. A szerves fázisokból a vegyületek tisztítását többlépéses kromatográfiás eljárás segítségével végeztük, oszlopkromatográfia, vákuum folyadékkromatográfia, közepes nyomású folyadékkromatográfia, gélszűrés, preparatív vékonyréteg kromatográfia és nagy hatékonyságú folyadékkromatográfia alkalmazásával. A vegyületek szerkezetmeghatározása NMR és tömegspektroszkópiai módszerekkel, valamint irodalmi adatokkal való összevetéssel történt.

Munkánk eredményeként a *J. gerardii*-ből 26 vegyületet azonosítottunk, amelyek közül 23 fenantrén (12 új természetes anyag), 2 flavonoid és 1 kumarinszármazék.

*Köszönetnyilvánítás:* A kutatást az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-18-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja és a 20391-3/2018/FEKUSTRAT program, valamint az NKFIH (K128963) támogatta.

*Témavezető:* Vasas Andrea

**B1**

doi: 10.14232/fgykf.2018.b1

**Antiproliferative and cytotoxic activities of furocoumarins of *Ducrosia anethifolia***

*Javad Mottaghipisheh*,<sup>1</sup> *Márta Nové*, *Gabriella Spengler*,<sup>2</sup> *Norbert Kúsz*,<sup>1,3</sup>  
*Judit Hohmann*,<sup>1,3</sup> *Dezső Csupor*<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> University of Szeged, Department of Pharmacognosy, 6720 Szeged, Eötvös u. 6.

<sup>2</sup> University of Szeged, Department of Medical Microbiology and Immunobiology, 6720 Szeged, Dóm tér 10.

<sup>3</sup> University of Szeged, Interdisciplinary Centre for Natural Products, 6720 Szeged, Eötvös u. 6.

*Ducrosia anethifolia* (DC.) Boiss. (Apiaceae) has been widely used in Iranian folk medicine. Based on literature data, furocoumarins are characteristic secondary metabolites of *D. anethifolia*. This work isolates and identifies the secondary metabolites from *D. anethifolia* and to study their antitumor and anti-multidrug resistance (MDR) activities. The CHCl<sub>3</sub> extract of the aerial parts was subjected to various chromatographic methods to isolate pure constituents. Structure elucidation of the compounds was performed by means of NMR experiments. Antiproliferative and cytotoxic activities of the isolated furocoumarins, as the main compounds, were tested on multidrug resistant and sensitive mouse L51787Y mouse T-lymphoma cell lines and the IC<sub>50</sub> values were determined. The inhibition of the cancer MDR efflux pump ABCB1 was evaluated by flow cytometry (at concentrations 2 and 20 μM). A checkerboard microplate method was applied to study the interactions of furocoumarins and doxorubicin. Thirteen pure compounds were isolated, nine furocoumarins namely, pabulenol (**1**), aviprin (**2**), oxypeucedanin (**3**), oxypeucedanin methanolate (**4**), prangol (**5**), imperatorin (**6**), isogospherol (**7**), heraclenin (**8**), heraclenol (**9**), along with vanillic aldehyde (**10**), harmine (**11**), 3-hydroxy- $\alpha$ -ionone (**12**), and 2-C-methyl-erythrytol (**13**). Oxypeucedanin showed the highest *in vitro* antiproliferative and cytotoxic activity against parent (IC<sub>50</sub> = 25.98 ± 1.27, 40.33 ± 0.63 μM) and multidrug resistant L5178Y mouse T-cell lymphoma cells (IC<sub>50</sub> = 28.89 ± 0.73, 66.68 ± 0.00 μM), respectively. Compounds **2**, **3**, **5**, **7**, **10-13** were identified for the first time from the *Ducrosia* genus. Oxypeucedanin is a promising compound for further investigations for its anticancer effects.

Supervisor: Dezső Csupor

**B2**

doi: 10.14232/fgykf.2018.b2

**Furokumarinok, mint az édeskömény potenciálisan toxikus összetevői**

*Kerekes Diána,<sup>1</sup> Csorba Attila,<sup>1</sup> Gosztola Beáta,<sup>2</sup> Zámboriné Németh Éva,<sup>2</sup>  
Csupor Dezső<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Szegedi Tudományegyetem, Farmakognóziai Intézet, 6720 Szeged, Eötvös utca 6.

<sup>2</sup> Szent István Egyetem, Gyógy- és Arománövények Tanszék, 1118 Budapest, Villány út 29-43.

Az édeskömény (*Foeniculum vulgare* Mill.) gyakran alkalmazott gyógy- és élelmiszernövény, amelyet már a tradicionális gyógyászatban is alkalmaztak, de mind a mai napig használják köptető, görcsoldó, tejelválasztást fokozó készítményekben. Hazánkban is több gyógyszerben és gyógytermékekben is forgalomban van.

Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az édeskömény tartalmaz lineáris furokumarinokat – bergaptént, imperatorint, és pszoralént – ám mennyiségi adatok nem állnak rendelkezésre. Ezekről a vegyületekről bizonyították, hogy számos toxikus - például karcinogén, genotoxikus, mutagén - hatásokkal bírnak. Ezek közül is a legjellemzőbb a fototoxicitás, amelyeket humán vizsgálatok is alátámasztottak. A potenciálisan ártalmas hatások miatt az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) bizonyos furokumarintartalmú növények esetén korlátozza az alkalmazást, különösen terhességben és gyermekkorban.

Célul tűztük ki, hogy igazoljuk a furokumarinok jelenlétét édesköménymintákban, és meghatározzuk ezek mennyiségét a termésben. További célunk volt, hogy szakirodalmi adatok és saját méréseink alapján pedig alátámasszuk vagy megcáfoljuk, hogy a növényben található mennyiség valóban ad-e okot a toxikus hatásoktól való félelemre. Munkánk során 33 különböző édeskömény mintát vizsgáltunk. A mérési módszerünkkel az imperatorint nem tudtuk kimutatni, ám 7 minta kivételével a bergaptént és pszoralént HPLC-MS segítségével detektálni tudtuk. Ha a mennyiségeket a terápiás dózis napi maximális adagjára vonatkoztatjuk (7,5 g), akkor a 33 mintában az összefurokumarin-tartalom 0,01-1,22 µg között volt. Ha ezt az értéket az Európai Gyógyszerügynökség legszigorúbb ajánlásához viszonyítjuk – azaz 1,5 µg furokumarinnal való tartós kezelés nem okoz toxikus hatásokat –, akkor az édeskömény furokumarin-tartalma alapján nem tekinthető potenciálisan toxikus növénynek.

*Témavezető: Dr. Csupor Dezső*

**B3**

doi: 10.14232/fgykf.2018.b3

**Synthesis and evaluation cytotoxic and antioxidant effects of naringenin oxime relative to naringenin on human cancer cell lines***Ahmed Latif,<sup>1,2</sup> Tímea Gonda,<sup>1</sup> Norbert Kúsz,<sup>1</sup> Ágnes Kulmány,<sup>2</sup> István Zupkó,<sup>2</sup> Attila Hunyadi<sup>1</sup>*<sup>1</sup> University of Szeged, Department of Pharmacognosy, 6720 Szeged, Eötvös u. 6.<sup>2</sup> University of Szeged, Department of Pharmacodynamics and Biopharmacy, 670 Szeged, Eötvös u. 6.

A natural predominant flavanone naringenin that extracted from citrus fruits (grapefruit, orange) and tomato skin, has a wide range of pharmacological activities, including anti-inflammatory, antioxidant and anticancer effects. It is reported that naringenin exerts cytotoxic and apoptotic effects in several cancer cell line in a dose dependent manner, and when used in cancer chemotherapy<sup>(1-3)</sup>. The aim of the current study was the development of new derivatives with increased anticancer potency. Seven naringenin oxime derivatives, including four new derivatives, were synthesized. The structure of compounds was elucidated by NMR (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) and HRMS assay. The cytotoxic and antioxidant effects of the synthetic compounds were investigated and compared to those elicited by naringenin. The antioxidant effects of the prepared compounds were demonstrated by means of ORAC and DPPH assays while antiproliferative properties were determined by MTT method against human cervical carcinoma (Hela, SiHa), breast carcinoma (MCF-7, MDA-MB-231) and leukemia (HL-60) cell lines.

The naringenin *tert*-butyl oxime demonstrated higher antiproliferative activity than parent and other synthetic derivatives, its calculated IC<sub>50</sub> values were 19.5 and 23.5 µM against MCF-7 and Hela cell lines, respectively. This compound was also induced apoptosis in Hela cells through the activation of caspase-3, and significant increase in the hypodiploid (sub G1) population as evidenced by cell cycle analysis.

**Acknowledgements:**

This work was supported by the National Research, Development and Innovation Office, Hungary (NKFIH; K119770 and K109293). A.H. acknowledges the János Bolyai fellowship of the Hungarian Academy of Sciences and the Kálmán Szász Prize.

**References:**

- (1) P. Jong-Hwa, et al. J. Food Sci. Biotechnol. (2010), 19(3): 717-724.
- (2) B. Lei, et al. J. Tumor Biol. (2016), 37: 11365-11374.
- (3) W. Kaihua, et al. J. Clinical and Experimental pharmacology and physiology. (2017), 44: 862-871.

*Supervisors:* István Zupkó, Attila Hunyadi

## B4

doi: 10.14232/fgykf.2018.b4

**A junkuenin B félszintetikus származékainak előállítás és a vegyületek antiproliferatív hatásának vizsgálata**

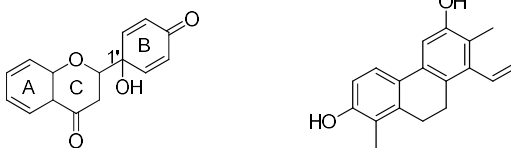
*Bús Csaba,<sup>1</sup> Kúsz Norbert,<sup>1</sup> Kulmány Ágnes,<sup>2</sup> Zupkó István,<sup>2</sup> Tóth Barbara,<sup>1</sup> Hohmann Judit,<sup>1</sup> Hunyadi Attila,<sup>1</sup> Vasas Andrea<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Szegedi Tudományegyetem, Interdiszciplináris Kiválósági Központ, Farmakognóziai Intézet, 6720 Szeged, Eötvös u. 6.

<sup>2</sup> Szegedi Tudományegyetem, Interdiszciplináris Kiválósági Központ, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet, 6720 Szeged, Eötvös u. 6.

A junkuenin B a fenantrének közé tartozó, növényi eredetű, aromás metabolit. A fenantrének szerkezeti és biológiai sokszínűségüknek köszönhetően jelentős tudományos érdeklődést váltottak ki az elmúlt években. Számos kutatócsoport számolt be többek között a vegyületek *in vitro* citotoxikus, antiproliferatív, gyulladáscsökkentő és antimikrobiális hatásáról.

A protoflavonok a flavonoidok egy különleges csoportját alkotják, szerkezeti jellemzőik a nem aromás B gyűrű, és egy hirdoxilcsoport kapcsolódása a C-1' szénatomhoz (1. ábra). Számos természetes és félszintetikus vegyület vizsgálata során mértek ígéretes antiproliferatív aktivitást; farmakofórként a *para*-kinol szerkezetű B gyűrűt azonosították.



1. ábra A protoflavonok és a junkuenin B szerkezete

Nagyszámú fenantrén, köztük a junkuenin B is fenolos hidroxilcsoportokat tartalmaz, amelyek révén oxidációs reakciókban protoflavonszerű *para*-kinol gyűrűt tartalmazó vegyületek keletkezhetnek. Kísérleteink célja ilyen fenantrénszármazékok előállítása és farmakológiai vizsgálata volt.

A reakciókhoz speciális oxidálószerket [bisz-trifluoroacetoxi-jodobenzol (PIFA) és diacetoxi-jodobenzol (PIDA)] alkalmaztunk különböző reakciókörülmények között. A

reakciókeverékek tisztítását szilárd fázisú extrakcióval, közepes nyomású-, és nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás módszerrel (MPLC, HPLC) végeztük. A vegyületek szerkezetének meghatározása 1D és 2D NMR spektroszkópiai módszerekkel történt.

Munkánk eredményeként 11 vegyületet állítottunk elő, többségük *para*-kinol gyűrűvel rendelkezik. Számos anyag mutatott ígéretes *in vitro* antiproliferatív hatást.

*Köszönetnyilvánítás:* A kutatást az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-18-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja és a 20391-3/2018/FEKUSTRAT, valamint az NKFIH (K128963) támogatta.

Témavezető: Dr. Vasas Andrea

**Kiadja a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Gyógynövény Szakosztálya**

**Szerkesztők: Csupor Dezső, Rédei Dóra, Kiss Tivadar**

**Szeged, 2018.**