

DOKTORI (PH.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Többfogú komplexképző vegyületek rákellenes és oldatkémiai tulajdonságaik közötti összefüggések vizsgálata

Dr. Kormányosné Pósa Vivien

TÉMAVEZETŐ:

Dr. Enyedy Éva Anna

tanszékvezető egyetemi tanár



SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

Természettudományi és Informatikai Kar

Molekuláris és Analitikai Kémiai Tanszék

Kémia Doktori Iskola

Szeged

2025

1. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITÚZÁS

A rák a társadalmat igen nagymértékben érintő megbetegedés, mely a szervezet bármely pontján megjelenhet, áttétet képezve, megnehezítve a további kezelést. A tudomány igyekszik lépést tartani a rákos megbetegedésekkel szemben, azonban az alkalmazott gyógyszerek okozta komoly mellékhatások és az alkalmazásuk során kialakuló rezisztencia jelentősen nehezíti a kezelést. Mindezek ösztönzik a további hatóanyagfejlesztést, melynek célja a szelektivitás növelése és a mellékhatások csökkentése. A racionális gyógyszerfejlesztés azonban egyértelműen igényli a hatásmechanizmus molekuláris szintű megismerését is, és a farmakokinetikai viselkedést befolyásoló tényezők jellemzését. A fémtartalmú vegyületek jelentős kémiai változásokon mehetnek keresztül a hatás helyszínére való érzézés előtt, ugyanakkor számos rákellenes vegyület fémionokkal való komplexképzésen keresztül fejt ki a hatását. Ennek megfelelően szükséges a fémkomplexek oldatbeli viselkedésének feltérképezése, azaz vizes oldatbeli stabilitásuk, aktuális szerkezetük és redoxi tulajdonságaik megismerése.

Doktori munkám során három különböző vegyületcsaláddal foglalkoztam, melyek közös tulajdonsága, hogy rákellenes hatásuk a szervezetben található fémionokkal való kölcsönhatásukkal függ össze. Az első vizsgált vegyületcsoport a (tio)szemikarbazonok ((T)SK-ok), melyek legismertebb képviselője a triapin már klinikai fázis III vizsgálatokba jutott. A (tio)szemikarbazonokról ismeretes, hogy az endogén réz-, vas-, és cinkionokkal képesek komplexet képezni. Mindezek mellett a DpC vagy a COTI-2, olyan klinikai vizsgálatba került TSK-ok, melyek biológiai aktivitása összefüggésbe hozható a rézionokkal való komplexképződéssel és a képződő komplexek redoxi tulajdonságaival.

A második vegyületcsalád a 8-hidoxi-kinolinok csoportja, melyek szintén kiváló komplexképzők, mindemellett biológiai aktivitásuk is jelentős, ami szintén komplexképződéssel függ össze. Míg az első két csoport esetén inkább a réz(II)ionokkal képzett komplexek rendelkeznek erősebb citotoxikus hatással, addig a harmadik vegyületcsalád esetén a vasionokkal való komplexképződés játszik fontos szerepet. A szintén klinikai vizsgálatokba került, rákellenes VLX600-at, mely egy triazinoindolil-hidrazon típusú vegyület, és származékait ugyanis vaskelátorként tartja számon a szakirodalom. Míg a fent felsorolt vegyületek biológiai aktivitásról számos adat áll rendelkezésünkre a szakirodalomban, addig az oldategyensúlyi tulajdonságaikról annál kevesebb.

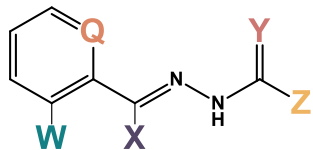
Doktori munkám elsődleges célja, az 1. ábrán látható, három különböző vegyületcsalád részletes oldategyensúlyi vizsgálata. Átfogó vizsgálat elvégzése során a ligandumok proton disszociációs folyamatait, és négy endogén fémionnal (réz(II)-, vas(II)-, vas(III)-, cink(II)ionokkal) való komplexképződésüket tanulmányoztam különböző módszerek kombinált használatával. Az egyes vegyületcsaládokon belül összefüggéseket feltárva, igyekeztünk tanulmányozni, hogy a különböző szerkezeti elemek (pl. eltérő koordinációs mód, metilcsoport vagy egyéb szubsztituensek beépítése) milyen hatással vannak a komplexképződésre, illetve a rákellenes hatásra.

A komplexképződés révén az oldategyensúlyi tulajdonságok jelentősen megváltoz(hat)nak, továbbá fontos ismernünk azt is, hogy a ligandum, és a kialakuló fémkomplexek milyen formában lehetnek jelen a szervezetben. Ahhoz, hogy a ligandumok, és a kialakuló komplexek szerkezetét és koordinációs módját jobban megismerjük, szükség van a ligandumok (és azok fémkomplexeinek) röntgenkristallográfiai vizsgálatára alkalmas egykristályainak előállítására is. A különböző fémionokkal képzett komplexek esetén, a koordinálódó donoratomok típusát, számát, illetve a kialakuló geometriát is szeretnénk meghatározni. Mindezek céljából, lehetőség szerint NMR-, ESR-, valamint CD-spektroszkópiás titrálásokat terveztünk. Egy szervezetbe kerülő hatóanyagnál nélkülözhetetlen ismernünk, hogy a vegyületek milyen formában vannak jelen fiziológiás körülmények között. Emellett fontos még jellemeznünk azok oldhatóságát, lipofilitását, illetve azt, hogy a különböző biológiai membránokon hogyan képesek áthatolni, ugyanis mindez jelentősen befolyásolja a hatóanyag *in vivo* alkalmazhatóságát, későbbi felszívódását és eloszlását is. Ennek érdekében a fenti tulajdonságok vizsgálatát terveztem a kiválasztott ligandumok, és azok különböző fémionokkal képzett komplexei esetén is.

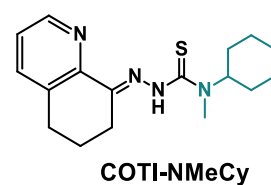
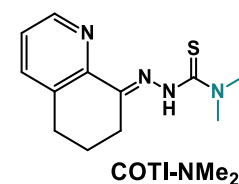
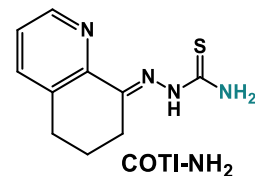
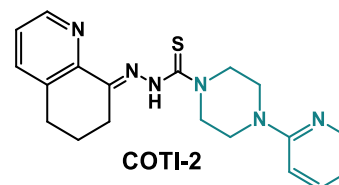
Céljaim között szerepelt, hogy együttműködő partnereink segítségével előállítsam a VLX600 vaskelátort, illetve annak négy különböző módon szubsztituált új származékát. A fent felsorolt vegyületcsaládokhoz hasonlóan részletes oldatkémiai jellemzést terveztünk, továbbá a rákellenes hatás feltérképezése mellett olyan további biológiai vizsgálatokat, mint például a reaktív oxigénrészecskék termelődésének, vagy az apoptózis indukció vizsgálata. Kíváncsi voltam arra, hogy a szerkezeti változtatások az oldatkémiai tulajdonságok mellett, hogyan hatnak a biológiai aktivitásra.

A biofluidumokban a képződő komplexekben lévő fémion oxidációs állapota megváltozhat, ill. a komplexek kölcsönhatásba léphetnek különböző bioligandumokkal is ligandumcsere vagy vegyes ligandumú komplexek képződése révén. A redox aktív endogén fémionokkal (réz(II)-, és vas(III)ionokkal) kialakult komplexek redoxi tulajdonságának vizsgálata, formál potenciál értékeik meghatározása pontosabb képet adhat a hatásmechanizmusról. Ennek érdekében a komplexek ciklikus voltammetriás mérései mellett a különböző természetes redukálószerekkel, nevezetesen a glutationnal és az aszkorbinsavval való közvetlen redukciós vizsgálatokat is terveztem elvégezni. A hatásmechanizmus, ill. a farmakokinetikai viselkedés szempontjából fontos információkat rejthet magában a különböző biomolekulákkal (pl. DNS) való kölcsönhatás vizsgálata, így bizonyos vegyületek esetén erre is szerettem volna kitérni.

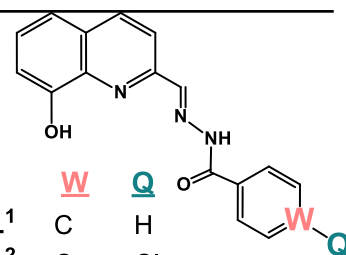
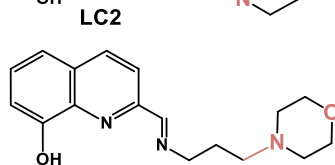
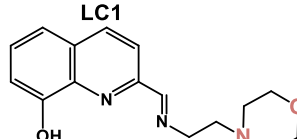
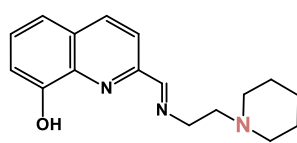
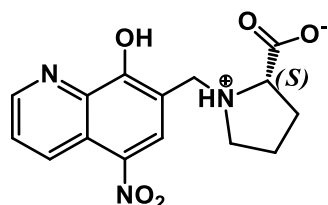
Tioszemikarbazonok és szemikarbazonok



	<u>Q</u>	<u>W</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>
3AP	N	NH ₂	H	S	NH ₂
S-Me-3AP	N	NH ₂	H	S-Me	NH ₂
O-3AP	N	NH ₂	H	O	NH ₂
STSC	C-OH	H	H	S	NH ₂
SSC	C-OH	H	H	O	NH ₂
FTSC	N	H	H	S	NH ₂
PTSC	N	H	H	S	N-Me ₂
Dp44mT	N	H	piridil	S	N-Me ₂
DpC	N	H	piridil	S	N-Me-ciklohexil
H ₂ NNHMe	N	NH ₂	H	S	NH-Me
H ₂ NNHMe ₂	N	NH ₂	H	S	N-Me ₂
MeHNNMe ₂	N	NH-Me	H	S	N-Me ₂
Me ₂ NNH ₂	N	N-Me ₂	H	S	NH ₂
Me ₂ NNHMe	N	N-Me ₂	H	S	NH-Me
Me ₂ NNMe ₂	N	N-Me ₂	H	S	N-Me ₂

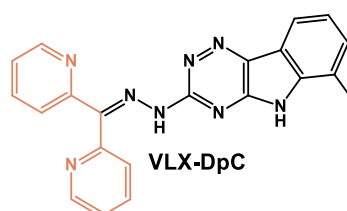
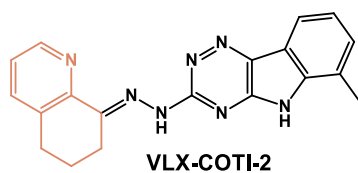
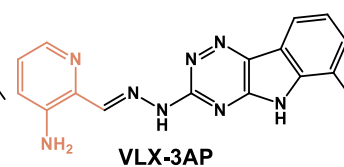
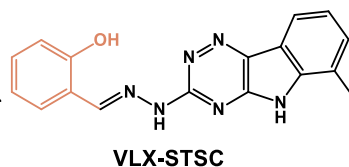
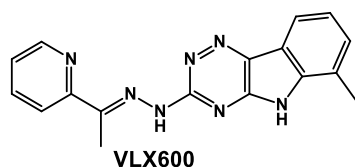


8-hidroxi-kinolinok



	<u>W</u>	<u>Q</u>
L ¹	C	H
L ²	C	Cl
L ³	C	F
L ⁴	C	Me
L ⁵	C	O-Me
L ⁶	C	OH
L ⁷	C	NH ₂
L ⁸	N	-

VLX600 származékok



1. ábra: Az általam vizsgált ligandumok szerkezeti képlete.

2. KÍSÉRLETI MÓDSZEREK

Az HQNO₂-L-Pro, 3AP, O-3AP, SSC, STSC, Dp44mT, és DpC a Sigma-Aldrich cégtől származtak. Az alábbi ligandumokat együttműködő partnereink állították elő: COTI-2 származékok, FTSC, PTSC, H₂NNHMe, H₂NNMe₂, MeHNNMe₂, Me₂NNH₂, Me₂NNHMe, Me₂NNMe₂ (Bernhard K. Keppler, Christian R. Kowol, University of Vienna), Schiff-bázis 8-hidroxi-kinolinok (Isabel Correia, University of Lisbon), 5-nitro-8-hidroxi-kinolin (Szatmári István, SZTE, Gyógyszerkémiai Intézet). A VLX600 analógokat magam állítottam elő Christian R. Kowol kutatócsoportjában.

Számos feladat megvalósításakor használtam **UV-látható spektrofotometriás módszert**:

- A ligandumok proton disszociációs állandóinak meghatározására, és azok endogén fémionokkal való kölcsönhatásának feltérképezésére;
- EDTA-val történő ligandum-kiszorítási reakciók követésekor;
- Réz(II)-, és vas(III)komplexek aszkorbinsavval és glutationnal történő redukció kinetikai vizsgálatára oxigénmentes körülmények között;
- Lipofilitási és oldhatósági mérések során;
- A ligandumok és komplexek membrán permeabilitásának feltérképezésekor, egy előre bevont Corning Gentest lemezrendszerrel;
- Ultraszűrés során, ahol Millipore Amicon Ultra-0.5 membránszűrőt használtunk, és vizsgáltuk a réz(II)komplexek ct-DNS-hez való kötődését etídium-bromid kiszorításos mérések révén;

A mérésekhez Agilent Cary 8454 és Hewlett-Packard 8452A típusú diódasoros spektrofotométereket, valamint Metrohm Dosimat 665 típusú automata bürettát, Orion 710A pH-mérőt, illetve Metrohm 6.0234.100 kombinált üvegelektrodót használtam. A vas(II)-ionokat tartalmazó rendszerek vizsgálatakor Jacomex laboratóriumi kesztyűs manipulátorban (O₂ ≤ 1ppm) végeztem a méréseket. Az egyensúlyi állandók meghatározásához a PSEQUAD programot használtam.

Spektrofluorimetriás méréseket végeztem a DNS-hez való kötődés vizsgálatára, ahol szintén etídium-bromid kiszorításos méréseket végeztünk egy Fluoromax (Horiba Jobin Yvon) típusú fluoriméter segítségével. A réz(II)komplexek vizsgálata során, a koordinálódó donatoratomok típusáról, számáról, illetve a geometriáról **CD-spektroszkópiás** módszer során nyertünk információkat egy JASCO-J-1500 spektrométer segítségével.

ESR spektroszkópiát használtunk a réz(II)komplexek vizsgálatára, mely során a spektrumokat különböző pH-értékeken és fémion/ligandum arányoknál vettük fel egy CW-EPR BRUKER EleXsys E500 spektrométerrel (9,45 GHz, 13 mW, 5 G, 100 kHz), szobahőmérsékleten vagy 77 K-en, May Nóra V. (HUN-REN TTK, Budapest) segítségével.

¹H NMR spektroszkópiás titrálások során szintén meghatároztam a ligandumok proton disszociációs állandóit továbbá néhány esetben kvantitatív NMR segítségével ellenőriztem a szilárd anyagok tisztaságát, egy Bruker Ultrashield 500 Plus (500 MHz) típusú műszert használva. Az egyensúlyi állandók számításához itt is a PSEQUAD programot alkalmaztam.

A **ciklikus voltammetriás** mérések egy számítógép vezérelt Autolab-PGSTAT 204 típusú elektrokémiai mérőműszerrel történtek. Platina munka-, és segéd-, valamint Ag/AgCl/KCl (3 M) referencia elektródot használtam. Nem csupán redoxi potenciálokat határoztunk meg az egyes réz-, és vaskomplexek esetén, hanem **in situ UV-látható spektroelektrokémiai** méréseket is végeztem egy Avantes spektrométeren, AvaSpec-UL2048XL-EVO fényforrással felszerelt AvaLight-DHc, illetve a spektroelektrokémiai cellakészletben (AKSTCKIT3), Pt-mikrostrukturált „honeycomb” munkaelektróddal (Pine Research). A spektrumok feldolgozására pedig az AvaSoft 8.1.1 szoftvercsomagot használtam.

A citotoxicitási vizsgálatok **MTT módszerrel** történtek, Dr. Spengler Gabriella és munkatársai segítségével, míg VLX600 és származékai esetén Dr. Michael Jakupc laboratóriumában végeztem méréseket a Bécsi Egyetemen. Itt vizsgáltam továbbá a programozott sejthalál, más néven **apoptózis indukcióját**, illetve a **reaktív oxigénrészecskék termelődését** is.

A kiegészítő méréseket együttműködő partnereink végezték: **röntgenkristallográfia** segítségével pontos szerkezet-meghatározást végeztek a VLX600, LC1-3, valamint a COTI-2 ligandumok, továbbá azok különböző fémionokkal képzett komplexeinek egykristályaiból (University of Vienna, University of Lisbon). A Bécsi egyetemen végezték az **elemanalízist és a tömegspektrometria** méréseket a VLX600 és származékai esetén.

3. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

T1: Különböző (tio)szemikarbazonok vizsgálata során megállapítottam, hogy a Dp44mT rendelkezik a legerősebb, míg az O-3AP a leggyengébb réz(II)-komplexáló képességgel. A koordinációs módokat összevetve pedig az alábbi sorrendet kaptuk a réz(II)-affinitást tekintve: $(N,N,S^-) > (N,N,O^-) > (O^-,N,S^-) > (O^-,N,O^-)$.

T1.1: A kén cseréje oxigénre jelentősen növelte az oldhatóságot, míg a piridin-nitrogén fenolos-OH-ra való cseréje kismértékben csökkentette. Fiziológiás körülmények között az oldhatósági trend a következő módon alakul: $O-3AP > 3AP > SSC > STSC > Dp44mT$.

T1.2: Az etídium-bromid kizorítási reakciók alapján a vizsgált vegyületek réz(II)komplexei között a ct-DNS-hez való kötődés erősségére vonatkozóan, az alábbi sorrendet állítottuk fel: $(O-3AP) > 3AP, Dp44mT > SSC > STSC$, ahol az O-3AP esetén tapasztalt kölcsönhatás valójában a szabad réz(II)ionokhoz volt köthető a komplex kis stabilitása miatt, míg az STSC rézkomplexe nem volt képes a kizorításra.

T2: Míg a triapin-származékok esetében a monometilezésnek csupán kis hatása van a meghatározott proton disszociációs állandókra és a képződő réz(II)komplexek stabilitására, addig a különböző helyzetekben (terminális és a piridingyűrű aminocsoportja) történő dimetilezés nagyobb mértékben növelte a stabilitást. Megfigyeltem, hogy minél lassabb a rézkomplexek glutationnal való redukciója és erősebb a rézkötő képességük, annál nagyobb a ligandumok rákellenes aktivitása.

T2.1: A triapin tioamid-kénjének metilezése nagyban lecsökkentette a vegyület stabilitását, az S-Me-3AP DMSO-ban készült törzsoldata nem stabilis, ami a CH_3SH eliminációjához köthető. Emellett megfigyeltem, hogy ez a folyamat fiziológiás pH-n vizes oldatban jelentősen lassabb, de gyorsabbá válik a pH növelésével.

T3: Mind az aszkorbinsav, mind a glutation képes redukálni a COTI-2 és származékainak vas(III)komplexeit. Ezzel szemben a réz(II)komplexek esetén első lépésként egy vegyes-ligandumú komplex képződését figyeltük meg a redukálószerrel, melyet lassú redoxi reakció követett az N-terminálisan nem szubsztituált származéknál ($COTI-NH_2$), míg a diszubsztituált ligandumoknál a GSH-val képzett vegyes komplex képződése után nem tapasztaltunk további jelentős változást. A COTI-2-re rezisztens sejtekben túlexpresszált ABCC1 efflux pumpa szubsztrát specifikus a GSH-ra, így a képződő Cu(II)-ligandum-GSH vegyes komplexet képes felismerni, és a sejten kívülre

pumpálni a COTI-2 (valamint a másik kettő *N*-terminálisan diszubsztituált származék) esetén, ami rezisztenciát eredményez. Ellentétben a COTI-NH₂ ligandummal, ahol a réz(II)komplex redukció során a ligandum felszabadul a komplexből, amit ebben a formában az efflux pumpa nem ismer fel.

T3.1: A vizsgált ligandumok mono-, és bisz-ligandumú komplexeket képeznek a vas(III)-, vas(II)- és a cink(II)ionokkal, míg a réz(II)ionokkal csupán mono-ligandumú komplexek képződnek. A vas(II)komplex bizonyult a legnagyobb stabilitásúnak, ezt követték a réz(II)-, cink(II)- és vas(III)komplexek.

T3.2: A ligandumok termodinamikai oldhatóságát tekintve az alábbi sorrendet állítottuk fel: COTI-2 < COTI-NMeCy << COTI-NMe₂ < COTI-NH₂.

T4: Az L¹-L⁸ ligandumok vizsgálata során megállapítottuk, hogy a távoli pozícióban lévő különböző szubsztituensek csak minimális hatást gyakorolnak az aromás -OH és NH⁺ csoportok pK_a értékeire. Míg az elektronszívó klór- és fluor szubsztituensek csökkentik a közeli benzohidrazid-NH csoport pK_a értékét, addig az elektrondonor metil- és metoxicsoportok növelik azt. A számolt pCu értékek alapján az L¹ és L⁵ hasonló erősséggel képes komplexet képezni a Cu(II)-ionokkal, míg az L⁶ valamivel kisebb stabilitású komplexeket képez, ami arra utal, hogy a benzohidrazid N²_{im} nem vesz részt a komplex koordinációjában.

T4.1: A glutationnal és aszkorbinsavval végzett vizsgálatok során a rézkomplexek redukcióját figyeltük meg, a ligandum felszabadulása mellett, ugyanis a keletkezett Cu(I)-komplex disszociál, és stabilis Cu(I)-komplex jön létre a redukálószerrel. Megállapítható, hogy a redoxi reakció az erősebb redukálószernek számító glutationnal gyorsabb, és reakciósebességek a következő tendenciát mutatták: L¹ ~ L⁶ > L⁵.

T5: Az LC1-3 ligandumok N_qH⁺ és -OH csoportjaihoz tartozó pK_a értékek kisebbek, mint a referenciavegyület, a 8-hidroxi-kinolin megfelelő egyensúlyi állandói. Ezek a ligandumok a réz(II)- és a cink(II)ionokkal mono- és bisz-ligandumú komplexet képeznek, továbbá megállapítottuk azt is, hogy a réz(II)komplexek jóval nagyobb stabilitásúak, mint a cink(II)komplexek.

T6: Az HQNO₂-L-Pro ligandum esetén a meghatározott stabilitási szorzatok a Cu(II)-, és a Fe(III)-komplexekre a legnagyobbak, míg a Fe(II)-, és Zn(II)-komplexek esetén kisebbek. Fiziológias körülmények között a különböző fémionok felé mutatott affinitás:

Cu(II) > Zn(II) > Fe(II) > Fe(III). A Cu(II)- és Zn(II)-ionok komplexiben a prolin donorcsoportjai is részt vesznek a koordinációban.

T6.1: HQNO₂-L-Pro vaskomplexének ciklikus voltammetriás mérésekor reverzibilis, míg a rézkomplex esetén irreverzibilis redoxi folyamatok játszódnak le. A vaskomplexe meghatározott nagyobb formál potenciál a vas(II)ion-felé mutatott nagyobb affinitásra utal.

T7: Sikeresen előállítottam a VLX600 vaskelátort, illetve annak négy új, a háromfogú tioszemikarbazonok szerkezete által inspirált származékát. A VLX600 vizes oldatban képes a Fe(III)-ionokat redukálni, a képződő Fe(II)-komplexet sikerült kikristályosítanom, melynek szerkezetét SC-XRD vizsgálat igazolta. A Fe(II)-, és Zn(II)-ionokkal mono- és biszkomplexek, míg Cu(II)-ionokkal csak monokomplexek képződik.

T7.1: A ciklikus voltammetriás méréseim alapján megállapítottam, hogy a VLX600 és származékai magas formál potenciál értéket mutatnak a Fe(III)/Fe(II) redoxpárnál, ami a vegyületek Fe(II)-ionok felé mutatott nagyobb affinitását jelzi. Ezzel szemben viszonylag kisebb értékeket határoztunk meg a rézkomplex esetén, ami a Cu(II)-ionokkal szembeni nagyobb affinitásra utal a Cu(I)-ionokhoz hasonlítva.

T7.2: A VLX600 *in vitro* citotoxikus aktivitását három különböző típusú humán rákos sejtvonalon (A549, CH1/PA-1, SW480) vizsgáltam, Cu(II)-, Zn(II)-, és Fe(III)-ionok jelenlétében a VLX600 esetén, továbbá a szabad ligandumokra. Erős citotoxikus hatást mutattak mind a ligandumok, mind a komplexek, azonban az egyes ligandumok között nem tapasztaltunk jelentős mértékű eltérést.

T7.3: Áramlásos citometriával koncentrációfüggő apoptózis indukciót figyeltünk meg a VLX600 esetében, de az apoptotikus események százalékos aránya csökkent Cu(II)-, Zn(II)-, és Fe(III)-ionok jelenlétében.

4. TUDOMÁNYOS PUBLIKÁCIÓK

Magyar Tudományos Művek Tára (MTMT) azonosító: 10069341

A dolgozat alapját képező közlemények:

1. Sonja Hager, Veronika F.S. Pape, **Vivien Pósa**, Bianca Montsch, Lukas Uhlik, Gergely Szakács, Szilárd Tóth, Nikolett Jabronka, Bernhard K. Keppler, Christian R. Kowol, Éva A. Enyedy,* Petra Heffeter*

High copper complex stability and slow reduction kinetics as key parameters for improved activity, paraptosis induction and impact on drug-resistant cells of anticancer thiosemicarbazones

ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING 33 (2020) 395–414.

D1, IF: 8,401, független hivatkozások száma: 13

2. Kateryna Ohui, Iryna Stepanenko,* Iuliana Besleaga, Maria V. Babak, Radu Stafi, Denisa Darvasiova, Gerald Giester, **Vivien Pósa**, Éva A. Enyedy, Daniel Vegh, Peter Rapta, Wee Han Ang, Ana Popović-Bijelić, Vladimir B. Arion*

Triapine derivatives act as copper delivery vehicles to induce deadly metal overload in cancer cells

BIOMOLECULES 10 (2020) 1336.

Q2, IF: 4,879, független hivatkozások száma: 6

3. Julia H. Bormio Nunes, Sonja Hager, Marlene Mathuber, **Vivien Pósa**, Alexander Roller, Éva A. Enyedy, Alessia Stefanelli, Walter Berger, Bernhard K. Keppler, Petra Heffeter*, Christian R. Kowol*

Cancer cell resistance against the clinically investigated thiosemicarbazone COTI-2 is based on formation of intracellular copper complex glutathione adducts and ABCC1-mediated efflux

JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 63 (2020) 13719–13732.

D1, IF: 7,446, független hivatkozások száma: 34

4. **Vivien Pósa**, Bálint Hajdu, Gábor Tóth, Orsolya Dömötör, Christian R. Kowol, Bernhard K. Keppler, Gabriella Spengler, Béla Gyurcsik, Éva A. Enyedy*

The coordination modes of (thio)semicarbazone copper(II) complexes strongly modulate the solution chemical properties and mechanism of anticancer activity

JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY 231 (2022) 1111786.

Q1, IF: 3,9, független hivatkozások száma: 24

5. Nádia Ribeiro, Ipek Bulut, **Vivien Pósa**, Baris Sergi, Giuseppe Sciortino, João Costa Pessoa, Luisa B. Maia, Valeria Ugone, Eugenio Garribba, Éva A. Enyedy, Ceyda Acilan,* Isabel Correia*

Solution chemical properties and anticancer potential of 8-hydroxyquinoline hydrazones and their oxidovanadium(IV) complexes

JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY 235 (2022) 111932.

Q1, IF: 3,9, független hivatkozások száma: 13

6. **Vivien Pósa**, Alessia Stefanelli, Julia H. B. Nunes, Sonja Hager, Marlene Mathuber, Nóra V. May, Walter Berger, Bernhard K. Keppler, Christian R. Kowol*, Éva A. Enyedy*, Petra Heffeter*

Thiosemicarbazone derivatives developed to overcome COTI-2 resistance

CANCERS 14 (2022) 4455.

Q1, IF: 5,2, független hivatkozások száma: 16

7. Tamás Pivarcsik, **Vivien Pósa**, Hilda Kovács, Nóra V. May, Gabriella Spengler, Szonja P. Pósa, Szilárd Tóth, Zeinab Nezafat Yazdi, Csilla Özvegy-Laczka, Imre Ugrai, István Szatmári, Gergely Szakács, Éva A. Enyedy*

Metal complexes of a 5-nitro-8-hydroxyquinoline-proline hybrid with enhanced water solubility targeting multidrug resistant cancer cells

INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 24 (2023) 593.

D1, IF: 4,9, független hivatkozások száma: 6

8. Nádia Ribeiro, Ipek Bulut, Baris Sergi, **Vivien Pósa**, Gabriella Spengler, Giuseppe Sciortino, Vânia André, Liliana P. Ferreira, Tarita Biver, Valeria Ugone, Eugenio Garribba, João Costa Pessoa, Éva A. Enyedy,* Ceyda Acilan Ayhan,* Isabel Correia*

Promising anticancer agents based on 8-hydroxyquinoline hydrazone copper(II) complexes

FRONTIERS IN CHEMISTRY 11 (2023) 1106349.

Q1, IF: 3,8, független hivatkozások száma: 10

9. Leonor Côrte-Real, **Vivien Pósa**, Matilde Martins, Raquel Colucas, Nóra V. May, Xavier Fontrodona, Isabel Romero, Filipa Mendes, Catarina Pinto Reis, Maria Manuela Gaspar, João Costa Pessoa, Éva A. Enyedy*, Isabel Correia*

Cu(II) and Zn(II) complexes of new 8-hydroxyquinoline Schiff bases: Investigating their structure, solution speciation and anticancer potential

INORGANIC CHEMISTRY 62 (2023) 11466–11486.

Q1, IF: 4,3, független hivatkozások száma: 12

10. **Vivien Pósa**, Anja Federa, Klaudia Cseh, Dominik Wenisch, Gabriella Spengler, Nóra V. May, Norbert Lihi, Gergely F. Samu, Michael A. Jakupc, Bernhard K. Keppler, Christian R. Kowol,* Éva A. Enyedy*

A comparative study on complexation of the anticancer iron chelator VLX600 with essential metal ions

INORGANIC CHEMISTRY 63 (2024) 2401–2417.

Q1, IF: 4,3, független hivatkozások száma: 1

ΣIF=51,026

Az értekezésben nem tárgyalt közlemények:

1. Teresa Żolek, Éva A. Enyedy, Kinga Ostrowska, **Vivien Pósa**, Dorota Maciejewska*

Drug likeness predictions of 5-hydroxy-substituted coumarins with high affinity to 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors

EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES 115 (2018) 25–36.

Q1, IF: 3,532, független hivatkozások száma: 1

ΣIF=3,532

ΣΣIF=54,558

Az értekezés anyagához kapcsolódó előadások, posztterek:

1. **Vivien Pósa**, Sonja Hager, Veronika F. S. Pape, Gergely Szakács, Bernhard K. Keppler, Christian R. Kowol, Petra Heffter, Éva A. Enyedy (poszter)

Redox properties and solution stability of copper complexes formed with various methylated Triapine derivatives

International Symposium on Metal Complexes, 2019.06.11–14., Hajdúszoboszló/Debrecen, Magyarország

2. Éva A. Enyedy, **Vivien Pósa**, Orsolya Dömötör, Nóra V. May, Sonja Hager, Petra Heffter, Veronika F.S. Pape, Gergely Szakács, Bernhard K. Keppler, Christian R. Kowol (előadás)

Impact of structural modifications of the α-N-pyridyl thiosemicarbazone scaffold on solution properties, copper binding and cytotoxicity

International Symposium on Metal Complexes, 2019.06.11–14., Hajdúszoboszló/Debrecen, Magyarország

3. **Pósa Vivien**, Julia H. Bormio Nunes, Bernhard K. Keppler, Christian R. Kowol, Enyedy Éva A. (előadás)

A COTI-2 és származékainak oldatkémiai vizsgálata: komplexképződés vas(III)- és réz(II)ionokkal

XLIII. Kémiai Előadói Napok, 2020.10.27–28. (online), Szeged, Magyarország

4. Sonja Hager, Julia H. Bormio Nunes, Marlene Mathuber, **Vivien Pósa**, Alexander Roller, Éva A. Enyedy, Alessia Stefanelli, Walter Berger, Bernhard K. Keppler, Christian R. Kowol, Petra Heffeter (poszter)

Elucidating mechanisms of resistance against the anticancer thiosemicarbazone COTI-2 by structural modifications and metal complex formation

COST Action 17104 (STRATAGEM) WG3, Meeting - International Online Symposium on "New Therapeutic Tools Against Preclinical Models of Multidrug Resistant Tumors", 2020.11.04. (online)

5. **Vivien Pósa**, Nóra V. May, Julia H. Bormio Nunes, Bernhard K. Keppler, Christian R. Kowol, Éva A. Enyedy (poszter)

A comparative solution equilibrium study on the interactions of Cu(II), Fe(II/III) and Zn(II) with COTI-2 and its derivatives

International Symposium Thermodynamics of Metal Complexes, 2021.06.16–18. (online) Białystok, Lengyelország

6. **Vivien Pósa**, Bálint Hajdu, Gábor Tóth, Orsolya Dömötör, Christian R. Kowol, Bernhard K. Keppler, Gabriella Spengler, Béla Gyurcsik, Éva A. Enyedy (poszter)

Effects of variations in coordination modes of copper(II) complexes of (thio)semicarbazones on solution chemical and biological properties

4th Annual Conference, New diagnostic and therapeutic tools against multidrug resistant tumours, 2021.09.06–08., Prága, Csehország

7. Alessia Stefanelli, **Vivien Pósa**, Julia H. Bormio Nunes, Sonja Hager, Marlene Mathuber, Alexander Roller, Nóra V. May, Walter Berger, Bernhard K. Keppler, Christian R. Kowol, Éva A. Enyedy, Petra Heffeter (poszter)

Thiosemicarbazone derivatives developed to overcome COTI-2 resistance

4th Annual Conference, New diagnostic and therapeutic tools against multidrug resistant tumours, 2021.09.06–08., Prága, Csehország

8. Julia H. Bormio Nunes, Sonja Hager, Marlene Mathuber, **Vivien Pósa**, Alexander Roller, Éva A. Enyedy, Alessia Stefanelli, Walter Berger, Bernhard K. Keppler, Christian R. Kowol, Petra Heffeter (poszter)

Resistance against the thiosemicarbazone COTI-2 is based on formation of intracellular copper complex glutathione adducts and ABCC1-mediated efflux

4th Annual Conference, New diagnostic and therapeutic tools against multidrug resistant tumours, 2021.09.06–08., Prága, Csehország

9. **Pósa Vivien**, Julia. H. Bormio Nunes, Bernhard K. Keppler, Christian R. Kowol, May Nóra V., Petra Heffeter, Enyedy Éva A. (előadás)

A COTI-2 tioszemikarbazon és származékainak endogén fémionokkal való kölcsönhatásának oldatkémiai vizsgálata

Koordinációs Kémiai Munkabizottsági ülés, 2021.12.03 (online), Szeged, Magyarország

10. **Pósa Vivien**, Tusa László Gy., Spengler Gabriella, May Nóra V., Christian R. Kowol, Enyedy Éva A. (előadás)

A rákellenes VLX600 vaskelátor endogén fémionokkal való kölcsönhatásának oldatkémiai vizsgálata

55. Komplexkémiai Kollokvium és Koordinációs Kémiai Munkabizottsági ülés, 2022.05.25–27, Debrecen, Magyarország

11. **Vivien Pósa**, Nóra V. May, Gabriella Spengler, Szonja Pósa, Szilárd Tóth, Gergely Szakács, Imre Ugrai, István Szatmári, Petra Nagy, Éva A. Enyedy (poszter)

Investigation of the interaction of a water-soluble 8-hydroxyquinoline amino acid hybrid with essential metal ions

International Symposium on Metal Complexes, 2022.05.06–08., Valencia, Spanyolország

12. **Vivien Pósa**, Alessia Stefanelli, Julia H. Bormio Nunes, Sonja Hager, Marlene Mathuber, Nóra V. May, Walter Berger, Bernhard K. Keppler, Christian R. Kowol, Petra Heffeter, Éva A. Enyedy (poszter)

Solution chemistry studies of the interaction of COTI-2 and its derivatives with endogenous metal ions
16th European Biological Inorganic Chemistry Conference, 2022.07.17–21., Grenoble, Franciaország

13. **Nádia Ribeiro**, Ipek Bulut, **Vivien Pósa**, Baris Sergi, Éva A. Enyedy, Ceyda Acilan, Tarita Biver, João Costa Pessoa, Isabel Correia (poszter)

Characterization and interaction with biomolecules of Cu^{II} and V^{VO} complexes of new 8-hydroxyquinoline Schiff bases

16th European Biological Inorganic Chemistry Conference, 2022.07.17–21., Grenoble, Franciaország

14. **Éva A. Enyedy**, **Vivien Pósa**, Inna Safyanova, János P. Mészáros, Tamás Pivarcsik, Nóra V. May, Gabriella Spengler, Szonja Pósa, Szilárd Tóth, Gergely Szakács, Oszkár Csuvi, István Szatmári (előadás)

Water-soluble 8-hydroxyquinoline-amino acid hybrids and their interaction with various metal ions: relationship between solution chemistry and cytotoxicity

16th European Biological Inorganic Chemistry Conference, 2022.07.17–21., Grenoble, Franciaország

15. **Vivien Pósa**, Leonor Corte-Real, Isabel Romero, Mariana Figueira, Catarina Pinto Reis, Maria M. Gaspar, João Costa Pessoa, Isabel Correia, É.A. Enyedy (poszter)

Solution studies on the interaction of three new Schiff base 8-hydroxyquinolines with essential metal ions

3rd European NECTAR Conference, 2022.08.24–26., Ljubljana, Szlovénia

16. **Nádia Ribeiro**, Ipek Bulut, **Vivien Pósa**, Baris Sergi, Giuseppe Sciortino, João Costa Pessoa, Tarita Biver, Valeria Ugone, Eugenio Garribba, Éva A. Enyedy, Ceyda Acilan, Isabel Correia (poszter)

New 8-hydroxyquinoline benzohydrazones: solution behaviour, metal complexation (Cu^{II} and V^{VO}) and anticancer properties

3rd European NECTAR Conference, 2022.08.24–26., Ljubljana, Szlovénia

17. **Alessia Stefanelli**, **Vivien Pósa**, Julia H. Bormio Nunes, Sonja Hager, Nóra V. May, Walter Berger, Bernhard K. Keppler, Christian R. Kowol, Éva A. Enyedy, Petra Heffeter (poszter)

COTI-2 derivatives developed to overcome ABCC1 resistance

9th FEBS Special Meeting on ABC Proteins-ABC2023, 2023.02.26–03.03., Innsbruck, Ausztria

18. **Vivien Pósa**, Alessia Federa, Klaudia Cseh, Dominik Wenisch, Gabriella Spengler, Nóra V. May, Michael A. Jakupiec, Bernhard K. Keppler, Christian R. Kowol, Éva A. Enyedy (előadás)

A comparative study on complexation and biological activity of the anticancer iron chelator VLX600 and its derivatives with essential metal ions

International Symposium on Metal Complexes, 2023.06.11–14., Urbino, Olaszország

19. **Éva A. Enyedy**, Tamás Pivarcsik, **Vivien Pósa**, Hilda Kovács, Éva Frank, Isabel Correia, Iztok Turel, Gabriella Spengler (poszter)

Modulation of the anticancer and solution chemical properties of 8-hydroxyquinolines and oligopyridines via metal complexation

4th European NECTAR Conference, and Final Action Meeting, 2024.02.26–27, Milazzo, Olaszország

Alulírott **Dr. Enyedy Éva Anna**, mint Dr. Kormányosné Pósa Vivien jelölt doktori témavezetője a „*Többfajú komplexképző vegyületek rákellenes és oldatkémiai tulajdonságaik közötti összefüggések vizsgálata*” című doktori értekezéshez kapcsolódó, lentebb felsorolt publikációkkal és a jelölt tézispontjaival kapcsolatban ezúton nyilatkozok arról, hogy az értekezésben felhasznált eredmények tükrözik a jelölt önálló hozzájárulását. A tézispontokhoz kapcsolódó eredmények elérésében a jelölt szerepe meghatározó fontosságú volt, ezért ezeket nem használtuk fel más tudományos fokozat megszerzésekor, és ezt a jövőben sem tesszük:

T1, T1.1, T1.2: Vivien Pósa, Bálint Hajdu, Gábor Tóth, Orsolya Dömötör, Christian R. Kowol, Bernhard K. Keppler, Gabriella Spengler, Béla Gyurcsik, Éva A. Enyedy, *The coordination modes of (thio)semicarbazone copper(II) complexes strongly modulate the solution chemical properties and mechanism of anticancer activity*, Journal of Inorganic Biochemistry, 231 (2022) 1111786.

T2: Sonja Hager, Veronika F.S. Pape, Vivien Pósa, Bianca Montsch, Lukas Uhlik, Gergely Szakács, Szilárd Tóth, Nikolett Jabronka, Bernhard K. Keppler, Christian R. Kowol, Éva A. Enyedy, Petra Heffeter, *High copper complex stability and slow reduction kinetics as key parameters for improved activity, paraptosis induction and impact on drug-resistant cells of anticancer thiosemicarbazones*, Antioxidants & Redox Signaling, 33 (2020) 395–414.

T2.1: Kateryna Ohui, Iryna Stepanenko, Iuliana Besleaga, Maria V. Babak, Radu Stafi, Denisa Darvasiova, Gerald Giester, Vivien Pósa, Éva A. Enyedy, Daniel Vegh, Peter Rapta, Wee Han Ang, Ana Popović-Bijelić, Vladimir B. Arion, *Triapine derivatives act as copper delivery vehicles to induce deadly metal overload in cancer cells*, Biomolecules, 10 (2020) 1336.

T3: Julia H. Bormio Nunes, Sonja Hager, Marlene Mathuber, Vivien Pósa, Alexander Roller, Éva A. Enyedy, Alessia Stefanelli, Walter Berger, Bernhard K. Keppler, Petra Heffeter, Christian R. Kowol, *Cancer cell resistance against the clinically investigated thiosemicarbazone COTI-2 is based on formation of intracellular copper complex glutathione adducts and ABCC1-mediated efflux*, Journal of Medicinal Chemistry, 63 (2020) 13719–13732.

T3.1, T3.2: Vivien Pósa, Alessia Stefanelli, Julia H. B. Nunes, Sonja Hager, Marlene Mathuber, Nóra V. May, Walter Berger, Bernhard K. Keppler, Christian R. Kowol, Éva A. Enyedy, Petra Heffeter, *Thiosemicarbazone derivatives developed to overcome COTI-2 resistance*, Cancers, 14 (2022) 4455.

T4: Nádia Ribeiro, Ipek Bulut, Vivien Pósa, Baris Sergi, Giuseppe Sciortino, João Costa Pessoa, Luisa B. Maia, Valeria Ugone, Eugenio Garribba, Éva A. Enyedy, Ceyda Acilan, Isabel Correia, *Solution chemical properties and anticancer potential of 8-hydroxyquinoline hydrazones and their oxidovanadium(IV) complexes*, Journal of Inorganic Biochemistry, 235 (2022) 111932.

T4, T4.1: Nádia Ribeiro, Ipek Bulut, Baris Sergi, Vivien Pósa, Gabriella Spengler, Giuseppe Sciortino, Vânia André, Liliana P. Ferreira, Tarita Biver, Valeria Ugone, Eugenio Garribba, João Costa Pessoa, Éva A. Enyedy, Ceyda Acilan Ayhan, Isabel Correia, *Promising anticancer agents based on 8-hydroxyquinoline hydrazone copper(II) complexes*, *Frontiers in Chemistry*, 11 (2023) 1106349.

T5: Leonor Côrte-Real, Vivien Pósa, Matilde Martins, Raquel Colucas, Nóra V. May, Xavier Fontrodona, Isabel Romero, Filipa Mendes, Catarina Pinto Reis, Maria Manuela Gaspar, João Costa Pessoa, Éva A. Enyedy, Isabel Correia, *Cu(II) and Zn(II) complexes of new 8-hydroxyquinoline Schiff bases: Investigating their structure, solution speciation and anticancer potential*, *Inorganic Chemistry*, 62 (2023) 11466–11486.

T7, T7.1, T7.2, T7.3: Vivien Pósa, Anja Federa, Klaudia Cseh, Dominik Wenisch, Gabriella Spengler, Nóra V. May, Norbert Lihi, Gergely F. Samu, Michael A. Jakupc, Bernhard K. Keppler, Christian R. Kowol, Éva A. Enyedy, *A comparative study on complexation of the anticancer iron chelator VLX600 with essential metal ions*, *Inorganic Chemistry*, 63 (2024) 2401–2417.

A fentiek alól kivételt képez a Tamás Pivarcsik, Vivien Pósa, Hilda Kovács, Nóra V. May, Gabriella Spengler, Szonja P. Pósa, Szilárd Tóth, Zeinab Nezafat Yazdi, Csilla Özvegy-Laczka, Imre Ugrai, István Szatmári, Gergely Szakács, Éva A. Enyedy, *Metal complexes of a 5-nitro-8-hydroxyquinoline-proline hybrid with enhanced water solubility targeting multidrug resistant cancer cells*, *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (2023) 593 publikáció, mely a jelölt **T6, T6.1** tézispontjainak alapjául szolgál. A publikáció egy részét, melyet a jelölt nem tárgyal a doktori értekezésében, a jövőben más doktori fokozat megszerzésekor tervezzük felhasználni.

Szeged, 2025. 01. 20.

.....
Dr. Enyedy Éva Anna