

SÁNTHA KÁLMÁN SZAKKOLLÉGIUM

V. Szakkollégiumi Kerekasztal

2014.12.02.



Program- és Absztraktfüzet

Szakkollégiumunk névadójáról, Sántha Kálmánról

A Sántha Kálmán Szakkollégium a megalakulásakor a Sántha Kálmán nevet vette fel, ezzel tisztelve egyetemünk egykori híres ideggyógyász professzorának és dékánjának.

1903-ban született Nagybecskerekben. 1929-ben kapott orvosi diplomát Budapesten. Néhány év intenzív kutatómunka után ösztöndíjjal Kanadába, majd az Egyesült Államokba ment, ahol tanulmányozta az idegsebészet legújabb módszereit. 1937-ben tért haza, majd Debrecenbe jött, ahol később az Ideggyógyászati Klinika igazgatójává választották. Alapvető célja volt megteremteni Debrecenben a magyar idegsebészetet.



Pályafutása alatt több mint 60 tudományos dolgozata jelent meg. A debreceni Idegklinikát az ország neurológiai központjává fejlesztette. 1944-ben átvette a klinikatelep orvosi, üzemi és egyéb dolgainak intézését. Számos vezető nélkül maradt intézetben átmenetileg vállalta a felügyelőtanár szerepét. 1946-ban az MTA rendes tagja lett, 1949-ben orvostudományi munkásságáért Kossuth díjat kapott. 1951-ben koholt vádak alapján kizárták a MTA-ból, majd az Egészségügyi Minisztérium fegyelmi vizsgálatot folytatott ellene és áthelyezték a balassagyarmati kórházba, ahol igazi szellemi centrumot alakított ki. 1956-ban az MTA ismét rendes tagjává nyilvánította, ő azonban ezt visszautasította. A teljes erkölcsi elégtétel már későn érkezett, mivel 1956. december 12-én elhunyt.

Részletes Program

2014.12.02. 16:15-től gyülekező a Patológiai Intézet előadótermében, előadások feltöltése.

16:30 - Papp Orsolya előadása

16:45 - Szalmás Orsolya előadása

17:00 - Molnár József Dénes előadása

17:15 - Kiss Máté előadása

17:30-17:45 SZÜNET

17:45 - Gellén Gabriella előadása

18:00 - Péntes András előadása

18:15 - Szűcs Zsolt előadása

18:30 - Varga Eszter előadása

***Minden Kedves Résztevőnek sok új élményt,
illetve jó szórakozást kívánunk
konferenciánkon!***

Papp Orsolya
ÁOK Molekuláris biológia MSc/ II.

Népegészségügyi Kar

Témavezető: Dr. Vízkeleti Laura, Kiss Tímea

Melanoma invázió és áttétképzés molekuláris markerei

A malignus melanoma magas mortalitással jellemezhető tumor féleség, mely a fokozott terápia rezisztenciának, lokális inváziós- és gyors áttétképző hajlamának tulajdonítható. A tumorsejt invázió és áttétképzés sikerességét az adhézió-proteolízis-migráció hármasa határozza meg, melynek egyik fontos eleme a környező sztrómasejtekkel való kölcsönhatás kialakulása. Iniciáló elváltozásként tartják számon a melanocita-keratinocita adhézióban fontos E-kadherineinek expressziós csökkenését. Gyakori érintett jelátviteli útvonalak a Ras/MAPK és PI3K. Továbbá a Rho-GTPázok családja szintén meghatározó jelentőségű a migráció során fellépő citoszkeletális reorganizációban, ahol elsődleges szabályzó útvonalként a JAK-STAT és Wnt/ β -katenin működnek. Az áttétképzés klasszikus modellje szerint a klinikailag detektálható, potenciálisan letális áttétek kialakulása több lépés eredménye. A primer daganat kialakulása és proliferációja során, néhány klón invazív tulajdonságra tesz szert. A bazális membrán áttörését követően a közelben fekvő nyirokerekbe lép és a nyirokkeringéssel a környező nyirokcsomókba, onnan pedig a szisztémás vérkeringésbe jut. Az extravazáció alatt az aktivált endotélhez tapad, majd kilép a vérerekből. Amennyiben a tumorsejtek képesek a megváltozott mikrokörnyezethez megfelelően adaptálódni, áttéti minta alakul ki. A metasztázisképzés során az invázió kulcsszerepet játszik. Melanomák esetében számos inváziós stratégiát írtak le. Ezek közé tartozik a kollektív és egyedi sejtes, valamint amőboid és mezenchimális invázió. A különböző stratégiák dinamikus változása teszi lehetővé az epitheliális-mezenchimális (EMT), mezenchimális-amőboid (MAT) illetve amőboid-mezenchimális tranzíciók (AMT) létrejöttét, mely utóbbi kettő kialakításában az integrineknek fontos szerep jut.

Előzetes génexpressziós microarray vizsgálataink során számos integrin jelentős mértékű mRNS szint eltérését figyeltük meg a metasztázis sejtvonalakban primer párjukhoz viszonyítva. Az integrinek a sejt-mátrix interakciókban játszanak szerepet. Az aktivációt követő jelátviteli folyamatok eredményeként, a tumorsejt képessé válik a mikrokörnyezethez való gyors alkalmazkodásra a sejt alak, osztódás és motilitás megváltoztatásával. A daganat invázióban betöltött szerepük miatt ezért pályamunkámat az integrinek, mint potenciális biomarkerek melanoma specifikus expressziós eltérései köré tervezem felépíteni.

Munkánk során célunk, a primer és metasztázis melanoma párok invazivitás vizsgálata Matrigel inváziós assay segítségével, majd az invazív tulajdonságú sejtvonalakból az invazív klónok szelektív felszaporítása. A

microarray eredmények validálása és a specifikus integrin mintázatok meghatározása valós idejű qRT-PCR alkalmazásával.

Az absztrakthoz felhasznált források:

- Orgaz JL and Sanz-Moreno V. Emerging molecular targets in melanoma invasion and metastasis. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2012.
- Damsky EV et al. Decoding melanoma metastasis. *Cancers*, 2011.
- Friedel P and Wolf K. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. *Nature Reviews Cancer*, 2003.
- Pankova K et al. The molecular mechanisms of transition between mesenchymal and amoeboid invasiveness in tumor cells. *Cell Mol Life Sci*, 2010.
- Balazs M et al. Genomics of Human Malignant Melanoma, in *Breakthroughs in Melanoma Research*, Y. Tanaka, Editor. 2011.

Szalmás Orsolya
ÁOK/VI.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Klinika C
épület, Klinikai Immunológiai Tanszék
Témavezető: Prof. Dr. Dankó Katalin, Dr. Nagy-Vincze Melinda

A juvenilis és felnőttkori dermatomyositises betegek körében talált különbségek

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák közé tartozó juvenilis és felnőttkori dermatomyositisek (DM) szisztémás autoimmun megbetegedések. Fő jellegzetességük a proximális végtagizomzat szimmetrikus gyengesége és típusos bőrtünetek megjelenése. Vizsgálataink célkitűzése, hogy összehasonlítsuk a felnőttkori illetve gyermekkori dermatomyositises betegeket tüneteik, laboratóriumi és immunszerológiai paramétereik, terápiára adott válaszuk illetve kórlefolyásuk alapján.

Vizsgálatunk során a DEOEC Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológia Tanszék Myositis szakrendelése által gondozott 58 DM-es beteg adatát dolgoztuk fel. Ezen belül két betegcsoportot alakítottunk ki: a juvenilis (JDM: $n=27$, átlag életkoruk: 8,7 év) és a felnőttkori (DM: $n=31$, átlag életkoruk: 51,2 év) dermatomyositist. A csoportok közti különbségek összehasonlítására Pearson-féle chi-négyzet próbát alkalmaztunk. Az elemzések során a $p \leq 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

Statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a két betegcsoport között, egyes tünetek előfordulásában, illetve a betegség kezdetén mért izoenzimok és gyulladásos paraméterek (CK, LDH, GOT, We, CRP) értékeinél. A tüneteket nézve, gyerekeknél több esetben alakult ki izomatrophia és calcinosis cutis. A felnőttek esetében a V-jel, a mechanikus kéz, a poikiloderma és a Raynaud-jelenség előfordulása volt gyakoribb. A labor eredmények azt mutatták, hogy a CK, LDH, GOT, We és CRP értékek a felnőtt DM-es betegek körében magasabbak a betegség kezdetén. Az immunszerológiai tulajdonságok tekintetében a statisztika nem hozott szignifikáns különbséget. Szintén különbség adódott annak alapján, hogy a páciensek betegségük lefolyása során milyen gyógyszereket kaptak: a JDM-es betegek között szignifikánsan gyakrabban került sor cyclosporin A és IVIG alkalmazására. A kórlefolyás vizsgálata azt mutatta, hogy a felnőttkori DM-es betegek között az akut betegségkezdét gyakrabban fordul elő. Gyermkekben a tünetek fokozatosan jelentkeznek. A betegek gondozása során azt tapasztaltuk, hogy a JDM-es páciensek követési ideje hosszabb, emiatt pedig a relapszusok átlagos száma is megnőtt, ami szignifikáns különbséget eredményezett a gyermekek körében.

Molnár József Dénes
GYTK/IV.

Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszerészi Kémiai Tanszék
Témavezetők: Dr. Zákány Róza, Somogyi Csilla

Géncsendesítő oligopeptid nukleozidok

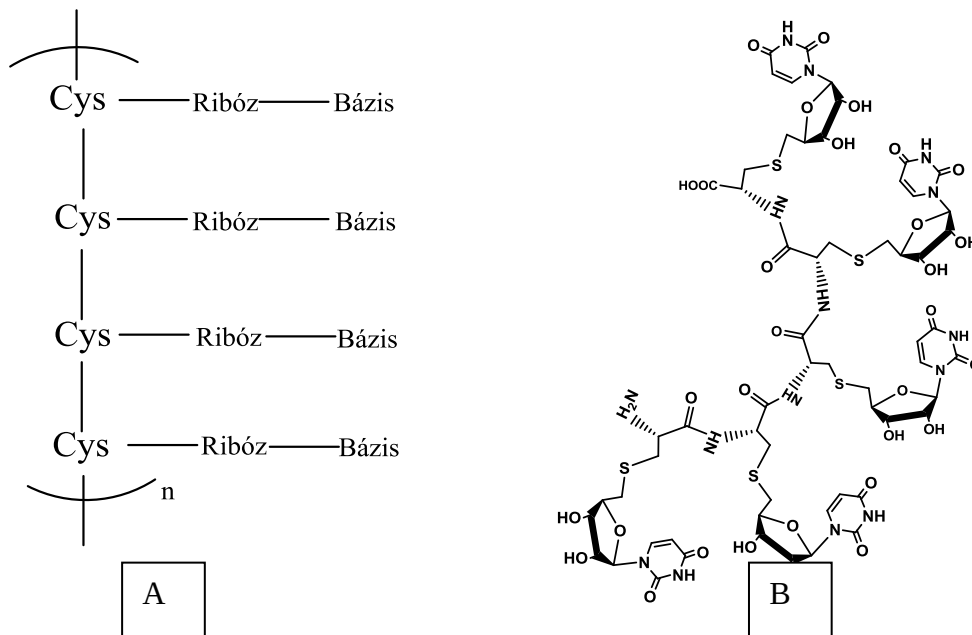
A ma elterjedt, a sejteket elpusztító tumorellenes szereknek kicsi a szelektivitása az egészséges és a tumorsejtek között, ezeket citotoxikus anyagoknak nevezzük. Fontos feladat a tumorellenes küzdelemben, hogy specifikusan gátoljuk a sejtburjánzást. Erre megfelelő lehet a jövőben a géncsendesítő terápia.

Géncsendesítő terápia során a génexpressziót szabályozzák transzkripció vagy transzláció szinten. A két módszer közül a transzlációba való beavatkozás a legkézenfekvőbb. Ekkor a hatóanyagot elég a citoplazmába bejuttatni.

Specifikus a terápia, mivel a hatóanyag egy olyan oligonukleotid vegyület, mely a vele komplementer mRNS-el bázispárosodik. Így elég tudnunk azt, hogy mely káros fehérje indítja be a kóros sejtburjánzást, és annak az mRNS-ére kell egy komplementer szálat tervezni.

A legnagyobb problémát a vegyületek biohasznosíthatósága jelenti. Mivel a természetes oligonukleotidokból felépülő molekulák nukleázokkal szemben igen érzékenyek, módosított szerkezetű oligonukleotidokkal próbálkoznak.

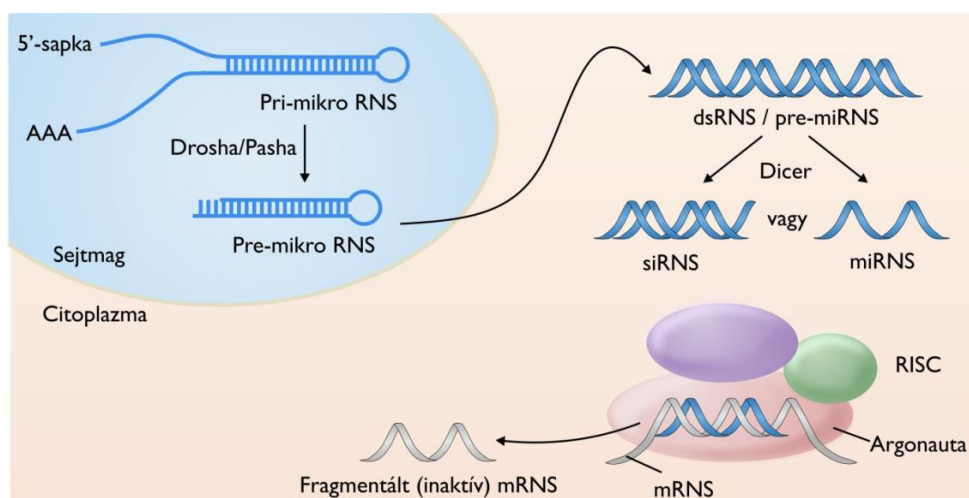
Kutatásunk során mi is egy módosított nukleozidokat tartalmazó vegyületet készítünk (1.ábra), melyben a cukor foszfát gerincet lecseréltük egy oligocisztein láncra és ehhez kapcsolódnak a különböző nukleozid egységek. Ennek előnye, hogy nagyobb stabilitással rendelkeznek, mint az oligonukleotidok és nukleázok nem bontják. Továbbá azzal, hogy elhagytuk a savas foszfát láncot, feltételezhetően könnyebben juthat át a célsejt membránján.



1. ábra Oligopeptid nukleozid (sematikus és molekula szintű)

A molekula gerincében található amid kötés potenciálisan alkalmas lehet arra, hogy megkötődhessen a RISC komplexben (miRNA-induced silencing complex).

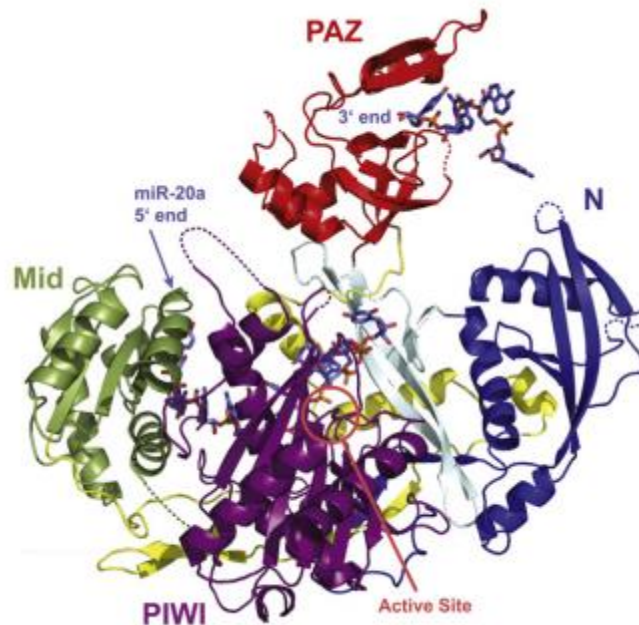
2006-ban Andrew Fire és Craig Mello Nobel díjat kaptak azon felfedezésükért, hogy a szervezetünk is rendelkezik egy olyan mechanizmussal, mely a káros vagy kontrollálatlanul nagy mennyiségben előállított fehérjék képződését megakadályozza. Ezt a mechanizmust nevezzük RNS-interferenciának (2. ábra). Ekkor a humán genomból kifejeződő duplaszálú siRNS (kis interferáló RNS) illetve az egyszálú miRNS (microRNS) megkötődik a RISC géncsendesítő komplexen. Ezután a RISC megkeresi és degradálja a komplementer mRNS-szálat.



2. ábra RNS interferencia

Rövidítések jelentése: pri: primer; Drosha, Dicer: RNáz III aktivitású enzimek; Pasha: RNS-kötő fehérje; siRNS: (small interfering) kis interferáló RNS; RISC: (miRNA-induced silencing complex) miRNS indukált csendesítő komplex; Argonauta: az RNS degradációban közreműködő fehérje

A degradálás alapja, hogy a RISC Argonauta fehérjéjének PIWI doménje RNáz-H aktivitással rendelkezik, és hasítja a az RNSben jelenlévő foszfodiészter kötéseket.(3.ábra)



3. ábra RISC komplex argonauta alegysége

Kiss Máté
ÁOK/VI.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Biokémiai és Molekuláris
Biológiai Intézet
Témavezetők: Czimmerer Zsolt, Prof. Dr. Nagy László

Retinoid X Receptor, egy A-vitamin szenzor a tüdő metasztázis kontrolljában

A retinoid X receptor (RXR) a magreceptorok családjába tartozó ligand-aktivált transzkripció faktor, amelyet az A-vitamin metabolit 9-cisz-retinsav és bizonyos zsírsavak aktiválnak. Az RXR magreceptor részt vesz a makrofágok lipid metabolizmusának szabályozásában, valamint egyes immunfunkciók módosításában, amilyen a fagocitózis vagy a kemokin expresszió.

Munkánk célja a tumorfejlődés vizsgálata volt olyan kísérleti állatokban amelyekben a makrofág RXR nem fejeződik ki (makrofág RXR KO), aminek eredményeként a tumorokat infiltráló makrofágok fenotípusa eltérő lehet.

Az RXR-hiányos makrofágokban egy, a makrofágok szöveti akkumulációjáért és migrációjáért felelős géncsoport emelkedett expressziót mutatott. Azonban a makrofág RXR KO egerekben a primer B16-F10 melanoma és Lewis lung carcinoma (LLC) tumorok fejlődése nem mutatott eltérést a kontroll állatokhoz képest, ahogyan a tumort infiltráló makrofágok mennyiségében sem találtunk különbséget.

Ezzel szemben, mind a B16-F10 melanoma, mind az LLC tumor modellben nagyobb számú metasztázis keletkezett a makrofág RXR KO állatokban. Hisztológiai vizsgálataink azt mutatják, hogy a makrofág RXR KO állatokban nagyobb számú 100 mikrométer alatti mikrometasztázis képződött, míg a nagyobb méretű metasztázisok aránya nem mutatott jelentős eltérést. Ez arra utal hogy a makrofág RXR KO állatokban több tumorsejt képes kilépni az érpályából, azonban a metasztázisok további növekedése zavartalan. Az RXR-hiányos makrofágok génexpressziós profilját premetasztatikus (primer tumor által szolubilis faktorok útján tumorsejtek befogadására előkészített) tüdők génexpressziós profiljával összevetve jelentős átfedést találtunk, amely arra enged következtetni, hogy a makrofág RXR KO állatok tüdeje alapvetően "premetasztatikus", azaz valószínűleg nagyobb eséllyel képes a keringő tumorsejtek befogadására, mint a kontroll állatok tüdeje.

Eredményeink alapján úgy gondoljuk, hogy az RXR magreceptor a makrofágokban képes egy olyan géncsoport kifejeződésének gátlására, amely a tüdő tumorsejtek befogadására való előkészítésében fontos szerepet játszik a tumorprogresszió során.

Gellén Gabriella
GYTK/V.

Debreceni Egyetem ÁOK Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
Témavezető: Dr. Demény Máté

Az ubikvitin-szerű fehérjék (UBLs) jelentősége és szerepük vizsgálata a transzglutamináz-mediált aggregátum képződésben és lebontásban neurodegeneratív kórképek esetén

Az utóbbi években a neurodegeneratív betegségekre jellemző aggregátum képződés és eltávolítás intenzíven kutatott témává vált. Az aggregátumok kórtani szerepe ma sem tisztázott, a tüneteket kiváltó sejtd degenerációval való összefüggésüket nem értjük pontosan.

Ismert, hogy az aggregált fehérjék egy része ubikvitinált. Kutatásunk kiindulópontja egy laboratóriumunkban végzett kísérlet, melyben egy Alzheimer-kóros beteg agykérgéből nyert oldhatatlan aggregátumokban az alfa-szinukleinnek és az ubikvitinnek olyan adduktjait azonosították, melyeket N-(epszilon-amino)-gamma-glutamil-lizin kötések kapcsolnak össze. Az ubikvitin-szerű fehérjék jelentős szekvencia-hasonlóságot mutatnak az ubikvitinnel, illetve olyan béta-redős szerkezettel bírnak, mely az ubikvitinre jellemző és a poszttranszlációs módosítás során is rendkívül hasonló enzimatisz mechanizmus szerint kötődnek kovalensen a szubsztrát fehérjéhez. Bár szerkezetileg rokonságban állnak, az UBLs meglepően sokféle, különböző sejten belüli folyamatot szabályoznak, például a fehérjelebontásban, transzlációban, autofágiában és vírusellenes útvonalakban. Az ubikvitináció három enzimet igényel (E1, E2, E3) melyek mindig N-epszilon-(alfa-glicil)-lizin kapcsolódást hoznak létre. Az N-epszilon-(gamma-glutamil)-lizin izopeptid kötés viszont a transzglutamináz (TGM) enzimcsalád működésére jellemző. A TGM-k közreműködését ubikvitin kapcsolódásban eddig még nem mutatták ki. Egy új poszttranszlációs mechanizmus létének bizonyítása rendkívül nagy jelentőséggel bírhat.

Munkánk során három ubikvitin-szerű fehérjét vizsgálunk: a SUMO-t, a Nedd8-at és az ISG15-öt, melyeket rekombináns technikával baktériumokban megtermeltetünk és rekombináns transzglutaminázok segítségével állapítjuk meg, hogy a mono-, és poliubikvitin formák mely TGM-ek segítségével és hova tudnak kötődni.

Pénzes András
GYTK/IV.

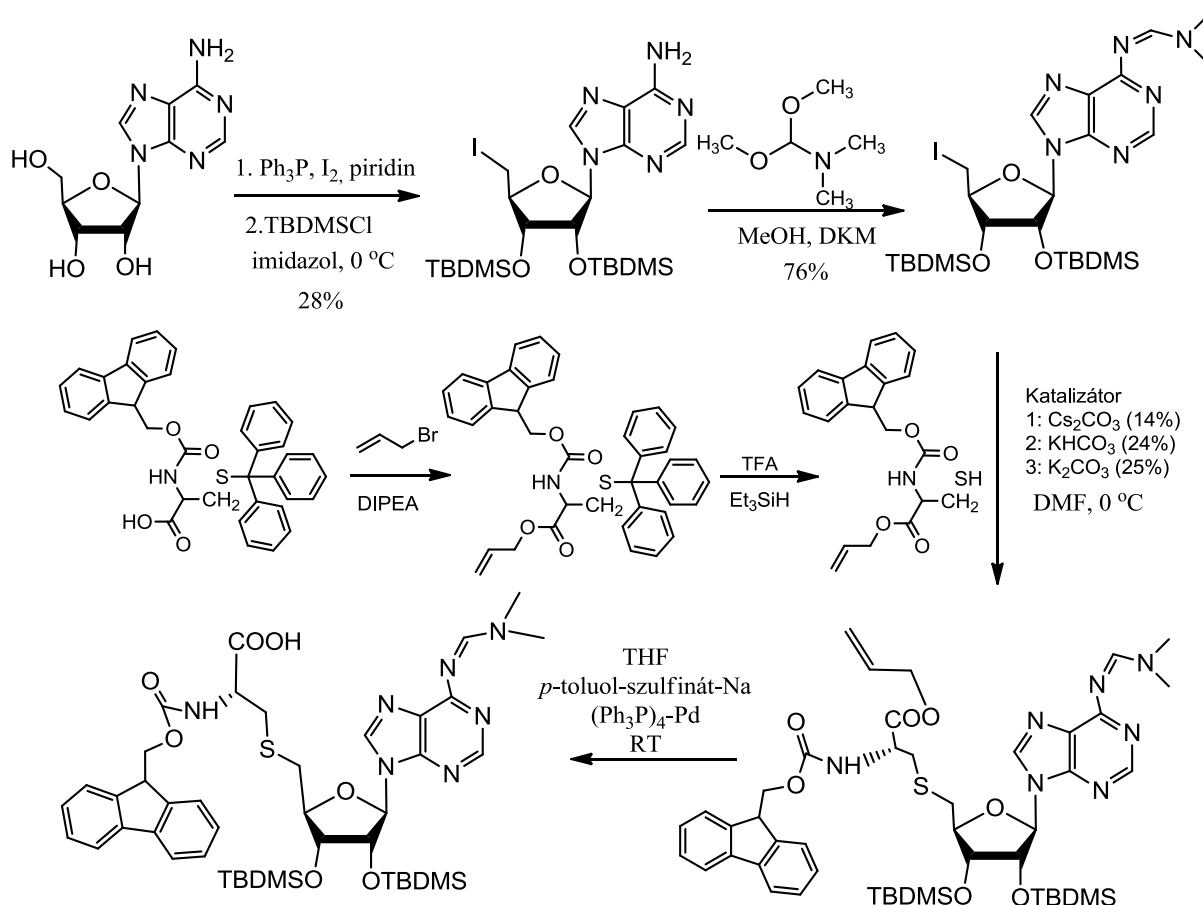
Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerészi Kémiai Tanszék
Témavezető: Dr. Bakai-Bereczki Ilona

Peptid bázisú RNS analógok szintézise

A DNS szerkezetének megismerése, és a genetikai információ megfejtése a hatalmas előrelépést jelentett számos betegség gyógyításában. Számos olyan gyógyszer jelent meg, amelyek nukleinsavakkal való kölcsönhatás révén fejtik ki hatásukat. Ezen belül több betegség gyógyszerei között találhatunk nukleozid alapú illetve oligonukleotid-analóg vegyületeket. Pl. a különböző daganatos betegségek, vírusfertőzések esetén, emellett a géncsendesítésben is ilyen vegyületeket alkalmaznak. Ezen molekulák közös tulajdonsága, hogy be tudnak jutni a sejtekbe és ott fejtik ki specifikus hatásukat a DNS-sel vagy az RNS-sel kölcsönhatásba lépve. Manapság számos kutatás célpontjai, többek között a mi kutatócsoportunk is foglalkozik ilyen típusú vegyületek előállításával.

A Gyógyszerészi Kémiai Tanszéken folyó kutatás célja, hogy olyan cisztein tartalmú nukleozid származékokat állítsunk elő, amelyek összekapcsolásával géncsendesítésre alkalmas RNS analógokat építhetünk fel. Ezekben az oligomerekben a cukor-foszfát váz helyett peptidlánc alkotja a molekula vázát, és ehhez kapcsolódnak a különböző bázisok. Ezeket a molekulákat a szervezetben jelenlevő nukleázok nem tudják hasítani, stabilisak. Az előállított nukleozid származékok lehetséges antivirális és tumorelleses hatását is szeretnénk megvizsgáltatni.

Munkám során az adenzin átalakításával foglalkozom. Elsődleges feladatam az adenzin védőcsoportokkal való ellátása, és ehhez megfelelően védett cisztein-származék kapcsolása. A monomer elkészítése után peptidszintézissel kívánok előállítani oligomereket. Szeretnék olyan reakció utat találni, amellyel sikerül nagy konverziót elérnem. Ez azért fontos, hogy legyen elég kiindulási monomerem a peptidszintézishez. Az ábrán látható reakciók tapasztalatait szeretném összefoglalni, illetve a jelenleg folytatott másfajta védőcsoportokkal végzett reakciók lehetőségeit kifejtetni.



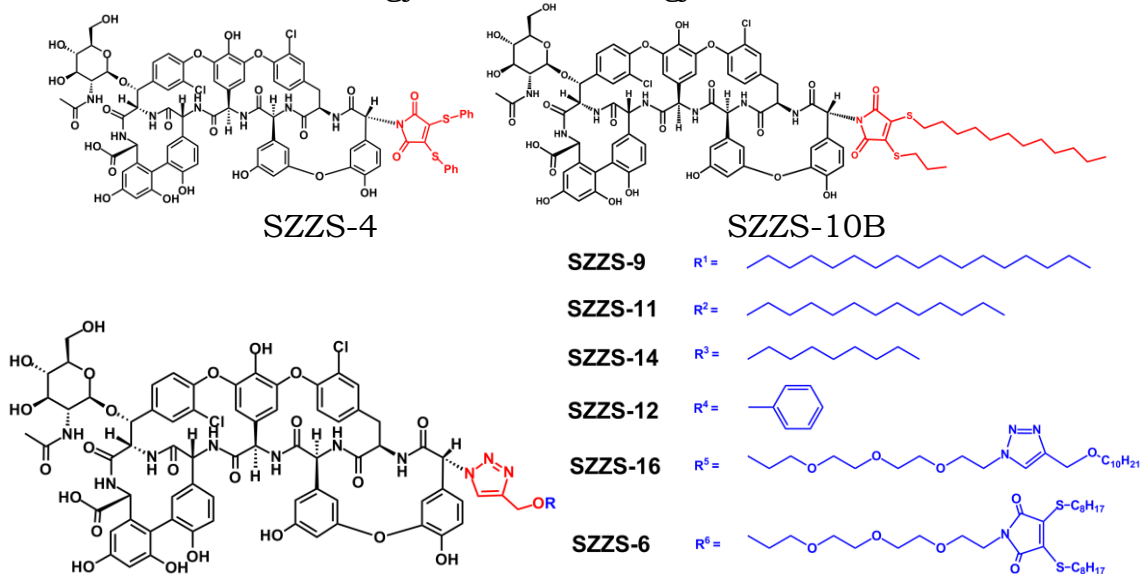
A piacon számos nukleozid analóg vírus ellenes szer kapható, ezért egyik célunk a szintézisek révén előállított anyagok antivirális hatásának vizsgálata. Terveink között szerepel a ciszteinil-adenozin monomerből legalább 5 tagból álló oligomer szintézise. Távlati céljaink között szerepel, hogy előállítsuk a többi ciszteinil-nukleozid analógot is (uridin, citidin, guanozin), és ezeket felhasználva heterooligomert állítsunk elő, illetve hibridizációs reakciókat hajtsunk végre velük. Végül szeretnénk megvizsgáltatni ezen vegyületek géncsendesítésben betöltött szerepét.

- Irodalomjegyzék:
- [1] Plinio Perrone et al.; J. Med. Chem. 2007, 50, 5463-5470.
- [2] Yukari Fujimoto et al.; ChemBioChem 2009, 10, 2311-2315.
- [3] Yoshihiro Hayakawa et al.; Acta Chem. Scand. 1985, B39, 761-765.
- Hilbert M. Branderhorst et al; Tetrahedron 2007, 63, 4290-4296. (cisztein detritilezése)

Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszerészi Kémia Tanszék

Fluoreszcensen jelzett, lipofil oldalláncot tartalmazó, multivalens teikoplanin-származékok szintézise

A kutatás célja ennek megfelelően különböző hosszúságú lipofil oldalláncok, illetve azokat tartalmazó - fluoreszcenciát eredményező - maleimid egység kapcsolása a teikoplanin-pszeudo-aglikonhoz (T-Ψ-Ag). A T-Ψ-Ag-t terminális amino-csoportján közvetlen kapcsolással és azid-származékát click reakcióval módosítva három vegyület-család 8 tagját állítottuk elő.



Az antibakteriális vizsgálatok (minimális gátló koncentráció, mg/ml) alapján az SZZS-4 vegyület hatásos a vizsgált baktériumtörzsek esetében és hatásosan gátolja olyan *E. faecium* törzs szaporodását, amely mind a teikoplaninnal, mind a T-Ψ-Ag-nal szemben rezisztenciát mutat.

	teikoplanin	T-Ψ-Ag	SZZS 4
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0,5	2	4
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA ATCC 29213	0,5	2	2
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA ATCC 33591	0,5	1	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> biofilmképző ATCC 35984	2	2	1
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	2	4	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> mecA	1,6	1	2
<i>Enterococcus faecium</i> 15376 vanA	2,56	2,56	1
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 51299 vanB	4	2	2

Érdekes tény továbbá, hogy SZZS-6 vegyület kiemelkedő antivirális vegyület (*Influenzae A*), amely új perspektívát nyit kutatásainkban, hiszen mechanizmusa teljesen ismeretlen.

Varga Eszter
GYTK/IV.

Debreceni Egyetem GyTK Debreceni Egyetem Gyógyszerészi Kémiai Tanszék
Témavezető: Dr. Borbás Anikó, Dr. Herczeg Mihály

Heparinoid pentaszacharid-szulfonsav származék szintézise

A heparin a szulfatált glükózaminoglikánok csoportjába tartozó heteropoliszacharid, antikoaguláns hatása régóta ismert. A gyógyászatban véralvadásgátlóként az 1940-es évek óta alkalmazzák. Hatását az antitrombinhoz kötődve fejtí ki, ezáltal blokkolja a trombint és a Xa faktort a véralvadási kaszkádban. Az 1980-as évek elején fedezték fel, hogy az antitrombin aktiválását egy egyedi pentaszacharid okozza. Ezután számos kutatás indult olyan szintetikus pentaszacharid analógok szintetizálására, melyekkel a heparin mellékhatásai (vérzés, trombocytopenia, osteoporosis) kiküszöbölhetőek, és hosszabb ideig tartó biológiai aktivitással rendelkeznek. Az egyik ilyen hatásosnak bizonyuló szintetikus pentaszacharid analóg az 1987-ben szintetizált fondaparinux volt, előnye a nagyobb hatékonyság mellett a napi dózis jelentős csökkenthetősége volt. Később olyan analógok kerültek előtérbe, melyek szintézise egyszerűbb, ilyen volt a teljesen O-szulfatált és O-metilezett származék, a nagy biológiai aktivitással bíró idraparinux.

Kutatócsoportunk új típusú antikoagulánsok kifejlesztését tűzte ki céljául, melyekben a pentaszacharid farmakofór szulfátészter-csoportjait bioizoszter metánszulfonsav-csoporttal helyettesítjük, ezáltal a biológiai környezetben való stabilitás növelhető. Az elmúlt években a pentaszacharid-diszulfonsav és a pentaszacharid-triszulfonsav szintézise sikeresen megtörtént. A diszulfonsav-származék az idraparinuxnál is jóval nagyobb anti-Xa aktivitást mutatott a biológiai vizsgálatok során. Ennek a nagy hatékonyságú származéknak az előállításából kiindulva, újabb szulfonsav-analógok szintézisét terveztük. Jelenleg olyan pentaszacharid szintéziséen dolgozom, mely egy metánszulfonsav-csoportot tartalmaz, a pentaszacharid F egységén. A védett pentaszacharid szintézise sikeresen megtörtént, 2+3 blokk szintézissel, megfelelő triszacharid akceptor és diszacharid donor egység glikolizelési reakciójával. Az átalakítási folyamat azonban további 8 lépést igényel, ezen átalakítási reakciósor végén jutunk a céltermékhez. Az átalakítási reakciósort nemrég sikerült befejeznünk, a célterméket előállítottuk, így a továbbiakban tervezzük ezen származék anti-Xa aktivitásának mérését, a szerkezet-hatás összefüggések részletes vizsgálatát. A klinikai vizsgálatok végeztével, a hatásosnak bizonyuló származékaink reményeink szerint új antikoaguláns gyógyszerek előállításához vezethetnek.