

Quercetin és chrysin konjugátumok farmakokinetikai kölsönhatásainak *in vitro* vizsgálata

Doktori (PhD) értekezés – tézisei



Dr. Mohos Violetta Karolin

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

A gyógyszerterápia optimalizálásának lehetőségei Program

Doktori iskola vezető: **Prof. Dr. Pintér Erika**

Programvezető: **Prof. Dr. Botz Lajos**

Témavezető: **Dr. Poór Miklós**

**Pécsi Tudományegyetem
Gyógyszerésztudományi Kar
Gyógyszerhatástani Tanszék**

Pécs, 2021.

1. Bevezetés, célkitűzések

A chrysin (CHR) és a quercetin (Q) a természetben gyakran előforduló flavonoid aglikonok, amelyek számos növényben, gyümölcsben és zöldségben előfordulnak, emellett több étrend-kiegészítőben is extrém magas mennyiségben megtalálhatók. Mint a legtöbb flavonoid esetében, a CHR és a Q orális biohasznosulása alacsony, ami a vegyületek alacsony vízoldhatóságával, valamint jelentős preszisztémás eliminációjával magyarázható. A CHR biotranszformációja során főként szulfát (chrysin-7-szulfát: C7S) és glükuronid (chrysin-7-glükuronid: C7G) metabolitok, míg a Q esetében metil származékok (isorhamnetin: IR, tamarixetin: TAM) is képződnek a szulfát (quercetin-3'-szulfát: Q3'S) és glükuronid konjugátumok (quercetin-3-glükuronid: Q3G, isorhamnetin-3-glükuronid: I3G) mellett. A normál étrenddel a flavonoidok és konjugátumaik együttes plazmakoncentrációja a nmol/L-es skálán mozog, de extrém bevétel esetén akár a több $\mu\text{mol/L}$ -es értéket is elérhetik.

A humán szérum albumin (HSA) a keringésben legnagyobb mennyiségben megtalálható plazmaprotein. A HSA sok más funkciója mellett gyógyszerek megkötéséért és keringésben történő szállításáért is felelős, ezáltal befolyásolva a kötődő vegyületek egyes farmakokinetikai sajátosságait. A citokróm P450 (CYP) enzimek egy szupercsaládot alkotó enzimfehérjék, melyek számos gyógyszer biotranszformációjában érintettek. A xantin-oxidáz (XO) enzim egy molibdoflavoprotein, amely pl. a hipoxantint xantinná, a xantint pedig húgysavvá oxidálja. Emellett, az antitumor és immunszuppresszáns szerként alkalmazott 6-mercaptopurin (6-MP) szintén a XO által oxidálódik inaktív 6-thiohúgysavvá.

A szakirodalom alapján a CHR és a Q számos fehérjével (pl. HSA, biotranszformációs enzimek, transzporterek) képes kölcsönhatásba lépni. Azonban a metabolitok kapcsán – amelyek jellemzően jóval magasabb koncentrációkat érnek el a szisztémás keringésben, mint az anyavegyület – viszonylag kevés információ áll rendelkezésre. Ezért kísérleteink során célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk a CHR és a Q fő konjugált metabolitjainak interakcióit HSA-nal, valamint CYP és XO enzimekkel.

2. Vizsgálati módszerek

A fluoreszcencia spektroszkópai méréseinkhez egy Hitachi F-4500 fluorimétert használtunk. Méréseinket PBS (phosphate buffered saline; pH 7,4) pufferben, szobahőmérsékleten végeztük. Mivel a tesztvegyületek belső szűrő hatása csökkentheti az albumin fluoreszcens jelét a fluoreszcens spektrumokat a flavonoidok abszorbancia értékei alapján korrigáltuk. A flavonoid-albumin kölcsönhatások jellemzésére fluoreszcencia kioltás típusú vizsgálatokat végeztünk (albumin: 2 μM ; flavonoidok: 0-5 μM ; $\lambda_{\text{ex}} = 295$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 340$ nm), az eredményeket a Stern-Volmer egyenlet grafikus alkalmazásával és a Hyperquad2006 szoftverrel értékeltük. A flavonoidok Site I (warfarin) és Site II (naproxen) markerekkel szembeni leszorító képességét ultraszűréssel vizsgáltuk, 30 kDa cut-off értékű filterekkel, PBS-ben. A filtrátum warfarin és naproxen tartalmát HPLC-FLD és HPLC-UV módszerekkel határoztuk meg. Emellett a warfarin kötött frakciójának változását steady-state fluoreszcencia spektroszkópai és fluoreszcencia anizotrópiai mérésekkel is teszteltük.

A flavonoidok és konjugátumaik hatását a különböző CYP (2C9, 2C19, 2D6 és 3A4) enzimekre *in vitro* enzim esszéek segítségével vizsgáltuk (CypExpressTM humán enzim kitekkel). Minden CYP esszé esetében az FDA (Food and Drug Administration) által javasolt szubsztrátokat (CYP2C9: diclofenac, CYP2C19: *S*-mephenytoin, CYP2D6: dextromethorphan, CYP3A4: testosteron) és pozitív kontrollokat (CYP2C9: sulfaphenazol, CYP2C19: ticlopidin, CYP2D6: quinidin, CYP3A4: ketoconazol) alkalmaztuk. A kísérletekben oldószer kontrollokat (DMSO) is használtunk. A termomixerben történő inkubációkat (majd leállítást és centrifugálást) követően, a felülúszóban a szubsztrátok és a metabolitok mennyiségét HPLC-UV módszerrel határoztuk meg.

A XO esszéek során az inhibitorok hatását a XO-katalizált 6-MP, xantin és hipoxantin oxidációra nézve is teszteltük. Minden esetben 5 μM szubsztrát koncentrációra optimalizáltuk a módszereket. Pozitív kontrollként allopurinolt (APU) használtunk, de aktív metabolitjának (oxipurinol) hatásait is teszteltük. A szubsztrátok és a termékek kvantifikálása HPLC-UV módszerrel történt.

A statisztikai értékelés one-way ANOVA (és Tukey's post-hoc) teszttel történt, IBM SPSS Statistics szoftver felhasználásával. Az IC_{50} értékeket logaritmikus ábrázolást követően szigmoid görbe illesztéssel határoztuk meg, a GraphPad Prism 8 szoftver segítségével.

3. Eredmények, következtetések

3.1. A chrysin és konjugátumainak kölcsönhatásai szérum albuminnal

A CHR és konjugátumai koncentrációfüggő módon, szignifikánsan csökkentették az albumin fluoreszcens jelét ($\lambda_{\text{ex}} = 295 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 340$), ami flavonoid-albumin komplexek kialakulására utal. A C7G az anyavegyülethez képest gyengébb, míg a C7S erősebb kioltó hatást mutatott. A HSA által emittált fény legnagyobb részben a fehérje Site I régiójában található triptofán (TRP214) aminosavnak tulajdonítható. Ezért, figyelembe véve a CHR és konjugátumainak jelentős kioltó hatását, feltételezhető, hogy a vizsgált flavonoidok kötőhelye a TRP214 közelében, tehát a Site I régióban vagy attól nem nagy távolságra található. Kísérleteink során meghatározott flavonoid-albumin komplexek Stern-Volmer állandó és kötési állandó értékei jól korrelálnak egymással. A C7S képezte albuminnal a legstabilabb komplexet, melyet a CHR és a C7G követett.

Mivel a korábbi vizsgálatok alapján a CHR albuminhoz történő kötődésében a Site I vagy a Site II régió lehet érintett, ultraszűrési kísérleteinkben a flavonoidok leszorítóképességét Site I (warfarin) és Site II (naproxen) markerekkel szemben is megvizsgáltuk. Mivel a HSA egy makromolekula (kb. 66,5 kDa), mérete miatt az albumin és az albuminhoz kötött molekulák nem képesek átjutni a 30 kDa cut-off értékű filtereken. Ezért, kísérleteinkben a site marker koncentrációjának szignifikáns emelkedése a szűrletben az albuminról történő leszorításra utal. A C7S mindkét alkalmazott koncentrációban a warfarin mennyiségének jelentős emelkedését okozta a filtrátumban, a CHR-hez és a C7G-hoz képest lényegesen magasabb leszorítást okozva. Érdekes módon, a CHR és a CHR konjugátumok a naproxen albuminkötődését is befolyásolták, habár leszorító hatásuk jócskán elmaradt a C7S warfarinnal szemben mutatott hatásához viszonyítva. Ezek alapján feltételezhető, hogy a C7S nagy affinitású kötőhelye a HSA Site I régiójában található. A CHR és konjugátumainak naproxennel szembeni leszorító hatása pedig feltételezhetően allosztérikus kölcsönhatással magyarázható.

A fluoreszcencia spektroszkópiai mérések során a CHR és konjugátumai jelentős mértékben csökkentették a warfarin-albumin komplex emissziós intenzitását ($\lambda_{\text{ex}} = 317 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 379 \text{ nm}$). Mivel az albuminkötött warfarin emissziós intenzitása kb. 20-szor nagyobb a szabad warfarinéhoz viszonyítva, ez a warfarin albuminról történő leszorítására utal. Vizsgálataink alapján a flavonoidok egymáshoz viszonyított leszorítóképessége jól korrelál azok kötési affinitásával (C7S > CHR > C7G). Fluoreszcencia anizotrópiai

vizsgálataink ezt szintén megerősítették. Mindezek alapján lehetséges, hogy a C7S képes leszorítani egyes Site I kötőhelyhez kapcsolódó gyógyszereket albuminról.

3.2. A chrysin és quercetin konjugátumok kölcsönhatásai CYP enzimekkel

A C7G még a szubsztráthoz viszonyított 6-szoros (30 μM) koncentrációban sem gátolta a CYP2C9-katalizált 4'-hydroxydiclofenac képződést. Ezzel szemben a CHR 2,5-szer ($\text{IC}_{50} = 3,2 \mu\text{M}$), a C7S pedig 2-szer ($\text{IC}_{50} = 2,7 \mu\text{M}$) gyengébb gátlószere volt az enzimnek, mint a pozitív kontroll sulfaphenazol ($\text{IC}_{50} = 1,3 \mu\text{M}$). Tehát a szulfát konjugátum még az anyavegyületnél is erősebb gátló hatást mutatott. A CHR a CYP2C19 esetében is potens gátló hatást fejtett ki ($\text{IC}_{50} = 4,6 \mu\text{M}$), míg a C7S és a C7G csak gyenge gátlószereknél bizonyultak. A CYP2D6-katalizált dextrorphan képződést a CHR és konjugátumai nem befolyásolták. Annak ellenére, hogy a CHR-t egyes korábbi *in vitro* tanulmányokban a CYP3A4 enzim erős gátlószereként írták le, vizsgálatainkban csak gyenge gátló hatást mutatott és a konjugátumok is csak alig gátolták az enzimet. Szakirodalmi adatok alapján a CHR egyszeri *per os* bevételét (400 mg) követően a CHR fő metabolitja (C7S) 400-800 nmol/L-es csúcs plazmakoncentrációkat ért el egészséges önkéntesekben. Azonban feltételezhető, hogy magasabb CHR dózisok adagolása esetén akár több $\mu\text{mol/L}$ -es plazmakoncentrációk is kialakulhatnak, hasonlóan a Q-hez. Tehát feltételezhető, hogy magas CHR bevitel befolyásolhatja egyes gyógyszerek CYP2C9- és/vagy CYP2C19-mediált biotranszformációját.

A Q CYP enzimekre gyakorolt gátló hatásai kapcsán a szakirodalomban gyakran ellentmondásos információk szerepelnek. Vizsgálatainkban a Q és konjugátumai csak gyengén gátolták a CYP2C19 és CYP3A4 enzimeket, míg a CYP2D6 működését nem befolyásolták. Ezért nem tűnik valószínűnek, hogy a Q jelentősen befolyásolja a gyógyszerek CYP-mediált biotranszformációját. Azonban fontos kiemelni, hogy az összes tesztelt metabolit a Q-hez hasonló, szignifikáns gátlószere volt a CYP2C19 és CYP3A4 enzimeknek. Így elképzelhető, hogy a nagyon magas Q bevitel enyhébb gátlást okozhat e két enzim kapcsán.

3.3. A chrysin és quercetin konjugátumok kölcsönhatásai xantin-oxidáz enzimmel

Korábbi tanulmányokban a CHR és a Q a xantin oxidáció erős gátlószerei voltak, habár egyes vizsgálatokban a pozitív kontroll APU-hoz képest gyengébb, míg más vizsgálatokban erősebb gátlást mutattak. Jelen munkánkban a CHR, a Q és egyes Q

konjugátumok (Q3'S, IR, TAM) a xantin oxidációt hasonló erősséggel gátolták, mint az APU. Ezzel szemben a Q3G, I3G és C7G nem, vagy csak gyengén gátolták az enzim működését.

Érdekes módon, a 6-MP oxidációját a CHR, a Q és egyes Q konjugátumok (Q3'S, IR, TAM) kb. 1,5-10-szer erősebben gátolták az APU-hoz képest. Azonban fontos kiemelni, hogy míg az APU a xantin oxidációt a 6-MP oxidációhoz képest kb. ötször erősebben gátolta, addig a CHR, Q, Q3'S, IR és TAM IC₅₀ értékei mindkét szubsztrát esetében hasonlóak voltak. A CHR konjugátumok a xantin és a 6-MP oxidáció esetében is gyengébb gátlást mutattak, mint az anyavegyület. Ezzel szemben a Q3'S, IR és TAM a 6-thiohúgysav képződést a Q-hez képest 2-7-szer erősebben gátolták. A vizsgált flavonoidok közül a C7S volt az egyetlen, amelyik a 6-MP oxidációját lényegesen erősebben gátolta, mint a húgysav képződését. További vizsgálataink alapján a flavonoidok gátló hatása reverzibilis, mivel nagyobb szubsztrát koncentrációkkal áttörhető.

A szakirodalomban felmerült, hogy a flavonoidok *in vitro* XO-gátló hatásuk révén alkalmasak lehetnek hiperurikémia kezelésében. Az ezzel kapcsolatos állatkísérletes eredmények azonban ellentmondásosak, humán vizsgálatokban pedig még a magas dózisú (2000 mg/nap) Q sem befolyásolta a szérum húgysav szinteket. Egészséges önkéntesekben a CHR egyszeri *per os* (400 mg) bevitelét követően a C7S csúcs plazma koncentrációja kb. 400-800 nmol/L, míg a Q 12 héten keresztül, napi 1000 mg-os orális adagolását követően az össz-Q (Q és konjugátumai) csúcs plazmakoncentrációja több µmol/L-es értéket ér el. Ezzel szemben az APU egyszeri 200 mg-os *per os* bevitelét követően az APU és az oxipurinol együttes csúcs plazmakoncentrációja kb. 35-40 µmol/L, de nagyobb dózisok esetében ennél is magasabb lehet. Tehát a flavonoidok és egyes konjugátumaik *in vitro* xantin oxidációt gátló hatása az APU-éhoz hasonló, viszont mennyiségük a keringésben jóval alacsonyabb. E megfontolások megmagyarázhatják a flavonoidok gyenge *in vivo* hatását a hiperurikémia kezelésére vonatkozóan.

Közismert, hogy a 6-MP és az APU együttes alkalmazása súlyos toxikus következményeket vonhat maga után, mivel az utóbbi gátolja a 6-MP eliminációját. Igaz, hogy az APU és az oxipurinol jóval magasabb koncentrációt ér el a keringésben (és valószínűleg egyes szövetekben is) mint a CHR, a Q, valamint konjugált metabolitjaik, azonban egyes Q metabolitok (Q3'S, IR, TAM) jóval erősebben gátolják a 6-MP oxidációját, mint az APU. Korábbi humán vizsgálatok alapján a Q3'S és az I3G lehetnek a Q keringésben megjelenő domináns metabolitjai. Emellett az I3G keringésben megjelenő magas mennyisége, az IR szignifikáns intracelluláris képződésére utal. Mindezek alapján

elképzeltető, hogy az extrém magas Q bevitel (étrend-kiegészítőkkel akár több gramm is lehet naponta) befolyásolhatja a 6-MP eliminációját.

4. Összefoglalás

Eredményeink alapján nemcsak az anyavegyületek, de egyes konjugált metabolitjaik is képesek kölcsönhatásba lépni különböző farmakokinetikai szempontból fontos fehérjével. Sőt, némely konjugátum hatása még az anyavegyületét is meghaladja. Eredményeink relevanciájának igazolásához ugyan további *in vivo* kísérletek elvégzése szükséges. Mindenesre a magas CHR- és/vagy Q-tartalmú étrend-kiegészítők gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása fokozott körültekintést igényel, különösen a szűk terápiás szélességű hatóanyagok esetében.

5. Új megállapítások:

1. Nemcsak a CHR, de konjugátumai is képesek stabil komplexeket kialakítani HSA-nal, meghatároztuk e komplexek kötési állandóit. A CHR és konjugátumai valószínűleg a Site I régióhoz kapcsolódnak a HSA-on.
2. A C7S az anyavegyületnél magasabb affinitással kötődik HSA-hoz, és a Site I marker warfarinnal szemben is jóval erősebb leszorítóképeséget mutatott.
3. A C7G nem, vagy csak kismértékben gátolta a tesztelt CYP enzimeket, a C7S azonban a CYP2C9 erős gátlószerének bizonyult.
4. Az összes tesztelt Q konjugátum (Q3'S, IR, Q3G és I3G) az anyavegyülettel hasonló mértékű, de viszonylag gyenge gátló hatást fejt ki a CYP2C19 és a CYP3A4 enzimekre.
5. A Q3G, I3G és C7G nem vagy csak gyengén gátolják a XO enzimet. Ezzel szemben, egyes Q konjugátumok (Q3'S, IR, TAM) még az anyavegyületnél is erősebb gátló hatást mutattak.
6. A xantin és 6-MP oxidációt a CHR, Q, Q3'S, IR és TAM hasonló erősséggel gátolják, míg az APU a xantin oxidáció, a C7S pedig a 6-MP oxidáció potensebb inhibitorai.

6. Saját közlemények listája

6.1. Az értekezés alapjául szolgáló folyóiratcikkek:

Violetta Mohos, Eszter Fliszár-Nyúl, Gabriella Schilli, Csaba Hetényi, Beáta Lemli, Sándor Kunsági-Máté, Balázs Bognár, Miklós Poór, Interaction of chrysin and its main conjugated metabolites chrysin-7-sulfate and chrysin-7-glucuronide with serum albumin. *Int. J. Mol. Sci.* 19 (2018) 4073. [IF: 4,183; Q1]

Violetta Mohos, Attila Pánovics, Eszter Fliszár-Nyúl, Gabriella Schilli, Csaba Hetényi, Přemysl Mladěnka, Paul W. Needs, Paul A. Kroon, Gábor Pethő, Miklós Poór, Inhibitory effects of quercetin as well as its human and microbial metabolites on xanthine oxidase enzyme. *Int. J. Mol. Sci.* 20 (2019) 2681. [IF: 4,556; Q1]

Violetta Mohos, Eszter Fliszár-Nyúl, Miklós Poór, Inhibition of xanthine oxidase-catalyzed xanthine and 6-mercaptopurine oxidation by flavonoid aglycones and some of their conjugates. *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2020) 3256. [IF: 4,556; Q1]

Violetta Mohos, Eszter Fliszár-Nyúl, Orsolya Ungvári, Éva Bakos, Katalin Kuffa, Tímea Bencsik, Balázs Zoltán Zsidó, Csaba Hetényi, Ágnes Telbisz, Csilla Özvegy-Laczka, Miklós Poór, Effects of chrysin and its major conjugated metabolites chrysin-7-sulfate and chrysin-7-glucuronide on cytochrome P450 enzymes, and on OATP, P-gp, BCRP and MRP2 transporters. *Drug Metab. Dispos.* 48 (2020) 1064–1073. [IF: 3,231; D1/Q1]

Violetta Mohos, Eszter Fliszár-Nyúl, Orsolya Ungvári, Katalin Kuffa, Paul W. Needs, Paul A. Kroon, Ágnes Telbisz, Csilla Özvegy-Laczka, Miklós Poór, Inhibitory effects of quercetin and its main methyl, sulfate, and glucuronic acid conjugates on cytochrome P450 enzymes, and on OATP, BCRP and MRP2 transporters. *Nutrients* 12 (2020) 2306. [IF: 4,546; D1/Q1]

A dolgozat alapjául szolgáló folyóiratcikkek összesített impakt faktora: 21,072

Kumulatív impakt faktor: 55,433

Független hivatkozások (mtmt.hu): 39

6.2. Az értekezés alapjául szolgáló kongresszusi előadások és poszter prezentációk:

Violetta Mohos, Attila Pánovics, Miklós Poór, The inhibitory effect of quercetin and chrysin metabolites on xanthine oxidase enzyme by the biotransformation of 6-mercaptopurine and xanthine. *4th International Cholnoky Symposium* (Pécs, Magyarország, 2018.05.10-11.) [előadás]

Violetta Mohos, Attila Pánovics, Eszter Fliszár-Nyúl, Monika Moravcova, Přemysl Mladěnka, Paul W. Needs, Paul A. Kroon, Miklós Poór, Interaction of human and microbial metabolites of quercetin with serum albumin and biotransformation enzymes. *5th International Cholnoky Symposium* (Pécs, Magyarország, 2019.04.25.) [előadás]

Miklós Poór, Eszter Fliszár-Nyúl, **Violetta Mohos**, Zelma Faisal, Beáta Lemli, Pharmacological/toxicological importance of albumin-ligand interactions. *5th International Cholnoky Symposium* (Pécs, Magyarország, 2019.04.25.) [előadás]

Violetta Mohos, Attila Pánovics, Eszter Fliszár-Nyúl, Monika Moravcova, Přemysl Mladěnka, Paul W. Needs, Paul A. Kroon, Miklós Poór, Interactions of human and microbial metabolites of quercetin with serum albumin and biotransformation enzymes. *4th Symposium on Weak Molecular Interactions* (Matsue, Japán, 2019.05.17-19.) [előadás]

Miklós Poór, Eszter Fliszár-Nyúl, **Violetta Mohos**, Zelma Faisal, Beáta Lemli, Csaba Hetényi, Sándor Kunsági-Máté, Pharmacological/toxicological importance and investigation of albumin-ligand interactions. *4th Symposium on Weak Molecular Interactions* (Matsue, Japán, 2019.05.17-19.) [előadás]

Miklós Poór, **Violetta Mohos**, Eszter Fliszár-Nyúl, Interactions of conjugated and colon metabolites of flavonoids with serum albumin and biotransformation enzymes. *13th World Congress on Polyphenols Applications* (Valletta, Málta, 2019.09.30-10.01.) [előadás]

Poór Miklós, **Mohos Violetta**, Fliszár-Nyúl Eszter, Interactions of flavonoid metabolites with serum albumin and biotransformation enzymes. *XVI. Congressus Pharmaceuticus Hungaricus* (2020.09.10-12.) [előadás]

Violetta Mohos, Beáta Lemli, Sándor Kunsági-Máté, Gabriella Boda, Balázs Bognár, Miklós Poór, Interaction of chrysin and its metabolites with human serum albumin. *12th World Congress on Polyphenols Applications* (Bonn, Németország, 2018.09.25-28.) [poszter]

Violetta Mohos, Eszter Fliszár-Nyúl, Tímea Bencsik, Balázs Bognár, Miklós Poór, Interactions of chrysin conjugates with cytochrome P450 enzymes. *13th World Congress on Polyphenols Applications* (Valletta, Málta, 2019.09.30-10.01.) [poszter]

Mohos Violetta, Pánovics Attila, Fliszár-Nyúl Eszter, Poór Miklós, Quercetin és chrysin konjugált metabolitjaik kölcsönhatásai xantin-oxidáz enzimmel. *TOX'2019 Tudományos Konferencia* (Szeged, Magyarország, 2019.10.9-11.) [poszter]

6.3. Egyéb folyóiratcikkek:

Miklós Poór, Gabriella Boda, **Violetta Mohos**, Mónika Kuzma, Mónika Bálint, Csaba Hetényi, Tímea Bencsik, Pharmacokinetic interaction of diosmetin and silibinin with other drugs: Inhibition of CYP2C9-mediated biotransformation and displacement from serum albumin. *Biomed. Pharmacother.* 102 (2018) 912–921. [IF: 3,743; Q1]

Violetta Mohos, Tímea Bencsik, Gabriella Boda, Eszter Fliszár-Nyúl, Beáta Lemli, Sándor Kunsági-Máté, Miklós Poór, Interactions of casticin, ipriflavone, and resveratrol with serum albumin and their inhibitory effects on CYP2C9 and CYP3A4 enzymes. *Biomed. Pharmacother.* 107 (2018) 777–784. [IF: 3,743; Q1]

Nikolett Szentes, Valéria Tékus, **Violetta Mohos**, Éva Borbély, Zsuzsanna Helyes, Exploratory and locomotor activity, learning and memory functions in somatostatin receptor subtype 4 gene-deficient mice in relation to aging and sex. *GEROSCIENCE* 41, (2019) 631–641. [Q1]

Eszter Fliszár-Nyúl, **Violetta Mohos**, Tímea Bencsik, Beáta Lemli, Sándor Kunsági-Máté, Miklós Poór, Interactions of 7,8-Dihydroxyflavone with serum albumin as well as with

CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, and xanthine oxidase biotransformation enzymes. *Biomolecules* 9 (2019) 655. [IF: 4,082; Q1]

Balázs Zoltán Zsidó, Mária Balog, Nikolett Erős, Miklós Poór, **Violetta Mohos**, Eszter Fliszár-Nyúl, Csaba Hetényi, Masaki Nagane, Kálmán Hideg, Tamás Kálai, Balázs Bognár, Synthesis of spin-labelled bergamottin: a potent CYP3A4 inhibitor with antiproliferative activity. *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2020) 508. [IF: 4,556; Q1]

Violetta Mohos, Eszter Fliszár-Nyúl, Beáta Lemli, Balázs Zoltán Zsidó, Csaba Hetényi, Přemysl Mladěnka, Pavel Horký, Milan Pour, Miklós Poór, Testing the pharmacokinetic interactions of 24 colonic flavonoid metabolites with human serum albumin and cytochrome P450 enzymes. *Biomolecules* 10 (2020) 409. [IF: 4,082; Q1]

Eszter Fliszár-Nyúl, **Violetta Mohos**, Rita Csepregi, Přemysl Mladěnka, Miklós Poór, Inhibitory effects of polyphenols and their colonic metabolites on CYP2D6 enzyme using two different substrates. *Biomed. Pharmacother.* 131 (2020) 110732. [IF: 4,545; Q1]

Zelma Faisal, **Violetta Mohos**, Eszter Fliszár-Nyúl, Kateřina Valentová, Kristýna Káňová, Beáta Lemli, Sándor Kunsági-Máté, Miklós Poór, Interaction of silymarin components and their sulfate metabolites with human serum albumin and cytochrome P450 (2C9, 2C19, 2D6, and 3A4) enzymes. *Biomed. Pharmacother.* 138 (2021) 111459. [IF: 4,545; Q1]

Eszter Fliszár-Nyúl, Zelma Faisal, **Violetta Mohos**, Diána Derdák, Beáta Lemli, Tamás Kálai, Cecília Sár, Balázs Zoltán Zsidó, Csaba Hetényi, Ádám I. Horváth, Zsuzsanna Helyes, Ruth Deme, Dóra Bogdán, Andrea Czompa, Péter Mátyus, Miklós Poór, Interaction of SZV 1287, a novel oxime analgesic drug candidate, and its metabolites with serum albumin. *J. Mol. Liq.* (2021) DOI: 10.1016/j.molliq.2021.115945 [IF: 5,065; Q1]

6.4. Egyéb prezentációk:

Mohos Violetta, Bencsik Tímea, Boda Gabriella, Poór Miklós, Kaszticin, ipriflavon és rezveratrol kölcsönhatásainak vizsgálata szérumban albuminnal, valamint CYP2C9 és CYP3A4 biotranszformációs enzimekkel. ***TOX'2018 Tudományos Konferencia*** (Lillafüred, Magyarország, 2018.10.17-19.) [**poszter**]

Mohos Violetta, Pánovics Attila, Fliszár-Nyúl Eszter, Monika Moravcova, Přemysl Mladěnka, Poór Miklós, A colon mikroflóra által képzett quercetin metabolitok kölcsönhatásainak vizsgálata szérumban albuminnal, valamint xantin-oxidáz és CYP2C9 biotranszformációs enzimekkel. ***Farmakokinetika és Gyógyszermetabolizmus Szimpózium*** (Galyatető, Magyarország, 2019.04.10-12.) [**poszter**]

7. Köszönetnyilvánítás

Nagy-nagy köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Poór Miklósnak, aki nélkül ez a munka nem születhetett volna meg. Köszönöm, hogy iránymutatásával és szakmai támogatásával mindig segítette munkámat, valamint azt, hogy szakmai kérdéseimre mindig készségesen válaszolt. Töretlen lelkesedése, kitartása és precizitása mindig példaértékű volt számomra. Továbbá, hálával tartozom a Gyógyszerhatástani Tanszék munkatársainak (Gábornak, Zelmának, Orsinak, Eszternek, Katának, Slávkának, Krisztinek és Ritának), akikkel mindig öröm volt együtt dolgozni. Emellett, köszönöm Dr. Hetényi Csabának, Dr. Zsidó Balázsnak, valamint Schilli Gabriellának, hogy szerkezeti vizsgálataikkal emelték munkám színvonalát, valamint hálás köszönettel tartozom Dr. Lemli Beátának is a Hyperquados kiértékelések elvégzéséért. Köszönet illeti Dr. Fliszár-Nyúl Esztert, Fábián Katalint és Schveibert Istvánt a HPLC analízisek kivitelezéséért. Továbbá, szeretném megköszönni TDK-hallgatóimnak, Pánovics Attilának, Gombor Boglárkának és Bognár Bendegúznak, hogy általuk az utánpótlás-nevelésbe is belekóstolhattam. Köszönettel tartozom Prof. Dr. Pethő Gábornak, valamint Prof. Dr. Gregus Zoltánnak, hogy mindig érdeklődve figyelték szakmai előrehaladásomat, valamint köszönöm nekik, hogy személyiségükkel és előadásmódjukkal a gyógyszerhatástant és toxikológiát már graduális hallgatóként is a kedvenc tantárgyaimmá tették. Végezetül leírhatatlan nagy hálával tartozom a családomnak, a páromnak és a barátaimnak, akik mindvégig támogattak és lelkesítettek, valamint végig kitartottak mellettem ezen a nehéz úton. Külön hálával tartozom apukámnak, aki már évekkkel ezelőtt is tudta és mindig is hangoztatta, hogy képes vagyok helyt állni a kutatás világában.