

# Lignánok vizsgálata a fészekvirágzatúak családjából kiválasztott fajok kaszatterméseiben

Doktori tézisek

**Sólyomváry Anna**

Semmelweis Egyetem  
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Boldizsár Imre, Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Csupor Dezső, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Völgyi Gergely Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Török Tamás, professor emeritus

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Papp Nóra, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Ludányi Krisztina, Ph.D, egyetemi docens

Budapest  
2016

## 1. Bevezetés

Doktori munkám során fenilpropán egységekből felépülő lignán (Li), neolignán (NeLi) és szeszkvineolignán (SeNeLi) csoportokba tartozó növényi másodlagos anyagcseretermékeket tanulmányoztunk kémiai (kromatográfias és spektroszkópiás módszerekkel) és hatástani (daganatsejtek sejtosztódásának gátlása *in vitro*) szempontból a fészekvirágzatúak (Asteraceae) családjába tartozó bogáncs – *Cynareae (Carduae)* – nemzetségcsoport olyan fajaiban, melyek összetétele nem, vagy kevéssé ismert. A bogáncs nemzetségcsoport kiválasztását kemotaxonómiai eredmények támasztják alá: a kérdéses anyagcseretermékek a rokonsági kör több fajában, főleg a termésekben kerültek azonosításra. A vizsgálatainkhoz olyan fajokat választottunk, melyek Magyarországon vadon élnek (*Cirsium brachycephalum* – kiskécskű aszat, *C. eriophorum* – gyapjas aszat, *C. vulgare* – közönséges aszat, *Serratula tinctoria* – festő zsoltina), vagy természetnek (*Cnicus benedictus* – benedekfű, *Leuzea carthamoides*), így a szükséges növényi nyersanyag viszonylag egyszerűen beszerezhető. Vizsgálataink során két új természetes vegyület (a NeLi prebalanofonin és a SeNeLi prepikrazmalignán) szerkezetbizonyítása mellett 13 ismert szerkezetű összetevő (a Li-ok csoportjából a dibenzilbutirolakton (DBBL) szerkezetű arctiin, arctigenin, kartamozid, kartamogenin, matairezanol, trahelozid, trahelogenin; a SeNeLi-ok közül lappaol A és C, izolappaol A és C, illetve pikrazmalignán; valamint a NeLi balanofonin) új forrásait azonosítottuk. Az összetevők átalakítására (hidrolízis és ciklizáció) kezelési módszereket (savas és enzimes kezelés) optimalizáltunk. Ezeket a módszereket és a termésrészek (terméscsészle és embrió) elkülönítését felhasználva mindegyik vegyület izolálásához új, optimális nyersanyagforrást és körülményeket találtunk. Így a kérdéses összetevőket a lehető legnagyobb mennyiségben, zavaró szennyezők jelenléte nélkül, tiszta formában izolálhattuk szerkezetbizonyítás és hatástani vizsgálatok céljára.

Az általunk azonosított összetevők többsége és rokon vegyületeik (pl. podofillotoxin) számottevő mértékű daganatellenes hatásokkal rendelkeznek. Erre alapoztuk hatástani vizsgálatainkat, mellyel a rendelkezésünkre álló vegyületek közül először bizonyítottuk a kartamogenin sejtosztódást gátló hatását, valamint a trahelogenin és arctigenin sejtosztódást gátló hatásának még nem ismert mechanizmusait.

## 2. Célkitűzés

Célul tűztük ki (1-6. pontokban felsorolva):

- (1.) a Li-ok és rokon vegyületeik (NeLi-ok, SeNeLi-ok) vizsgálatát a *Cynareae* nemzetségcsoport néhány fájában. Ilyen típusú vegyületek a tanulmányozásra szánt fajok között kettőben (*Cnicus benedictus*, *Leuzea carthamoides*) már azonosításra kerültek, de mennyiségük meghatározatlan maradt, míg másik négy faj (*Cirsium brachycephalum*, *C. eriophorum*, *C. vulgare* és *Serratula tinctoria*) esetében nem álltak rendelkezésre adatok ezekről az összetevőkről. Ennek megfelelően az összetevők azonosítása és mennyiségi meghatározása minden esetben célunk volt. Az általunk – minőségi és mennyiségi szempontból egyaránt – meghatározott összetevők
- (2.) speciális átalakulási reakcióinak (enzimes hidrolízis és savkatalizált ciklizáció) és
- (3.) termésrész-specifikus felhalmozódásának megismerése után
- (4.) tiszta formában történő izolálásukhoz optimális módszerek kidolgozását terveztük.
- (5.) A rendelkezésre álló izolált tiszta vegyületek részletes szerkezetbizonyításán túl
- (6.) daganatgátló hatásaikat és az ebben szerepet játszó mechanizmusok feltárását is célul tűztük ki.

### 3. Módszerek

#### *Növényminták*

A *Cnicus benedictus* és a *Leuzea carthamoides* termékek a Gyógynövénykutató Intézet Kft-ből (Budakalász) származtak, a *Cirsium brachycephalum*, *C. eriophorum* és *C. vulgare*, valamint a *Serratula tinctoria* termékek pedig a növények természetes élőhelyein kerültek begyűjtésre.

#### *Kromatográfiai módszerek*

##### **HPLC-UV MS/MS és TOF MS vizsgálatok**

A HPLC-UV-TOF-MS vizsgálatok Agilent 1260 Infinity típusú, diódasoros detektorral felszerelt készülék felhasználásával történtek. Oszlop: GraceSmart RP-C18 (5  $\mu\text{m}$ ), 150 mm  $\times$  4.6 mm. Oldószerek: A eluens = ACN:0.07 M ecetsav, 15:85 (V/V); B eluens ACN:0.07 M ecetsav, 85:15 (V/V). Grádiens program: 0 perc: 15% B; 5 perc: 30% B, 12 perc: 44% B. Áramlási sebesség: 1.0 mL/perc, detektálás: 200-600 nm tartományban (mennyiségi értékelés 280 nm vagy 347 nm).

A tandem tömegspektrometriás vizsgálatok (MS/MS) JetStream Elektrospray (ESI) ionforrással felszerelt tripla kvadrupol tömegspektrométerrel történtek. A pontos tömeg adatokhoz JetStream Elektrospray ionforrással felszerelt Agilent 6230 time-of-flight (TOF) MS készülék felhasználásával jutottunk.

Preparatív elválasztáshoz az analitikai méréshez használt műszert használtuk preparatív oszloppal: Nucleosil 100, C18 (10  $\mu\text{m}$ ), 150  $\times$  10 mm. A gradiens program az analitikai elválasztással azonos volt, az áramlási sebesség 3,0 mL/perc.

##### **Gázkromatográfia-tömegspektrometria (GC-MS)**

Készülék: Saturn II GC-MS Varian, ionsapda detektorral (ITD). Az oszlop típusa: SGE BPX5 (30 m, 0,25 mm; 0,25  $\mu\text{m}$  filmvastagság) kapilláris oszlop.

Származékkészítés: a vizsgálandó növényi kivonatok megszáritott részleteit 250  $\mu\text{L}$  hidroxilamin hidroklorid/piridin oldatban (2,5 g hidroxilamin hidroklorid/100 mL piridin) melegítettük 70°C hőmérsékleten 30 percig, majd 450  $\mu\text{L}$  hexametildiszilazán és 50  $\mu\text{L}$  trifluorecetsav hozzáadása után 100°C-on 60 percig melegítettük. Az elkészült oldatokat hexametildiszilazán hozzáadásával hígítottuk és GC-MS készülékkel vizsgáltuk.

### ***NMR spektroszkópia***

Az NMR spektrumok felvétele  $\text{CDCl}_3$ , metanol- $d_4$  vagy DMSO- $d_6$  oldószerekben történt, Varian VNMRS spektrométeren (599.9 MHz  $^1\text{H}$  és 150.9 MHz a  $^{13}\text{C}$  NMR esetén). Az 1D ( $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR, NOE) és a 2D (COSY, TOCSY, [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] HSQC és [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] HMBC) spektrumokhoz a standard pulzusszekvenciákat és standard paramétereket használtuk.

### ***Abszolút konfiguráció meghatározása***

Az abszolút konfiguráció meghatározása a lehetséges különböző izomerek számítással előállított CD spektrumainak a ténylegesen mért CD spektrummal való összehasonlítása alapján, elméleti számolással történt. A geometriai és termokémiai számítások M06-2X/6-31G(d)/IEF-PCM(metanol), az ECD számítások M06-2X/6-311+G(2d,p)/IEF-PCM(metanol) szinten történtek. A spektrumokat Gauss görbék illesztésével szimuláltuk SpecDis program segítségével. A kvantumkémiai számításokat Gaussian 09 programcsomaggal végezték.

### ***Enzimes kezelés (enzimes hidrolízis)***

A termésminták részletét desztillált vízben szuszpendáltuk. A szuszpenziót  $40^\circ\text{C}$ -on tartottuk különböző időtartamokra (5–480 perc), majd a mintákat rotációs vákuumbepárlóval ( $35$ – $40^\circ\text{C}$ -on) szárazra pároltuk.

### ***Kivonatok készítése***

A megszáritott (liofilizálással) és elporított érett, termésminták részletéhez 80% (V/V) koncentrációjú metanol oldatot mértünk majd  $60^\circ\text{C}$  hőfokon tartottuk 60 percig. Centrifugálás után a leülepedett természövetet az előzőekkel megegyező módon még kétszer extraháltuk. A három felülúszót egyesítettük és törzsoldatot készítettünk 80% (V/V) metanol hozzáadásával.

### ***Savkezelés***

A kivonatok törzsoldatának részleteit rotációs vákuumbepárlóval ( $35$ – $40^\circ\text{C}$ -on) megszáritottuk. A száritott kivonatrészletekhez és izolált összetevőkhöz  $500\ \mu\text{L}$  térfogatú trifluorecetsav oldatot (2M) mértünk és az oldatokat különböző időtartamokig (5–120 perc)  $50^\circ\text{C}$  vagy  $100^\circ\text{C}$  hőmérsékleten tartottuk. Ezután a savas oldatokat rotációs vákuumbepárlóval ( $35$ – $40^\circ\text{C}$ -on) megszáritottuk, majd 80% (V/V) metanol oldatban feloldottuk.

### ***SW480 vastagbél daganat sejtekre kifejtett hatások vizsgálata***

A kísérleteket SW480 vastagbél daganat sejteken (ATCC – American Type Culture Collection – kód: CCL-228) végeztük, melyeket 37°C-on, 5% CO<sub>2</sub>-os atmoszférában, Roswell Park Memorial Institute tápközegben (RPMI-1640) tartottuk 10% (v/v) FBS (fetal bovine serum), 100 U/mL penicillin és 100 µg/mL streptomycin hozzáadásával.

A sejteket

- 1.) a sejtosztódás vizsgálatára (szulforhodamin-B – SRB módszerrel) 96 lyukú tenyésztő lemezekre (3000 sejt/lyuk);
- 2.) a mikrotubulus gátlás mikroszkópos (immuncitokémiai módszerrel) vizsgálatára tárgylemezre ( $3 \times 10^4$  sejt/lemez);
- 3.) az apoptotikus folyamatok és a sokmagvú óriássejtek képződésének FACS (Fluorescence-Activated Cell Sorting) módszerrel való vizsgálatához tenyésztőedényekbe ( $10^5$  sejt/edény) és
- 4.) a fehérjék ( $\beta$ -katenin, foszfo- $\beta$ -katenin, c-Myc, foszfo-c-Myc, GSK3, foszfo-GSK3 $\alpha$ , foszfo-GSK3 $\beta$ ,  $\beta$ -tubulin) Western-blot módszerrel történő vizsgálatához tenyésztőedényekbe ( $10^5$  sejt/edény) tettük.

A sejtek áttételét követő 48 órás inkubációs idő letelte után a sejtek tápközegét hatóanyag tartalmú (izolált lignánok, standard lignánok és podofillotoxin) tápközegre cseréltük (a kezeletlen kontrol sejtekét pedig normál, lignánt nem tartalmazó tápközegre). A kezelési idő letelte után SRB, immuncitokémiai, FACS és Western-blot vizsgálatot végeztünk.

#### 4. Eredmények

1.) A *Leuzea carthamoides* egész terméséből készült kivonatban hat összetevőt azonosítottunk: trahelozid, kartamozid, feruloil-serotonin két izomere, trahelogenin, kartamogenin. Megállapítottuk, hogy a glikozidok (trahelozid és kartamozid) felhalmozódási helye a termés embrió része, míg az alkaloidok kizárólag a termésfalban találhatóak meg. A savval és enzimmel végzett hidrolízis a Li glikozidok teljes mennyiségének elbomlását, és a nekik megfelelő aglikonok képződését eredményezte.

2.) A *Cirsium brachycephalum* és a *Serratula tinctoria* HPLC-TOF MS adatai trahelozid-trahelogenin (*C. brachycephalum*) és arctiin-arctigenin (*S. tinctoria*) glikozid-aglikon párok jelenlétét bizonyították. Intakt hidrolizálatlan terméskivonataiban lévő glikozid összetevők enzim- és savkezelés hatására egyaránt átalakultak a nekik megfelelő aglikonokká.

3.) A *Cirsium vulgare* termésében a különböző típusú összetevők elkülönülten fordulnak elő: a NeLi balanofonin a termésfal összetevője, míg a DBBL Li trahelozid glikozid az embrióban halmozódik fel, ahol enzimátikus kezelést követően teljes egészében hidrolizál trahelogenin képződése mellett.

4.) A *Cirsium eriophorum* termésfalában NeLi és SeNeLi összetevőket azonosítottunk. Ezek diol szerkezetű képviselői (prebalanofonin, prepikrazmalignán) – melyek eddig még nem azonosított szerkezetek – 50°C hőmérsékleten végzett savkezeléssel teljes mértékben a nekik megfelelő dihidrobenzofurán szerkezetű párjukká (balanofonin, pikrazmalignán) alakíthatók.

5.) A *Cnicus benedictus* termését vizsgálva megállapítottuk, hogy a DBBL Li glikozid arctiin a termés embrió részében van csak jelen, és enzimátikus hidrolízissel arctigeninné alakulhat; a DBBL Li aglikon matairezinol a falban és az embrióban is kimutatható.

A termésfalban SeNeLi összetevőket azonosítottunk, melyek savkatalizált átalakulását a savkezelés hőmérsékletének és időtartamának függvényében vizsgálva megállapítottuk, hogy a lappaol C és izolappaol C 50°C és 100°C hőmérsékleten egyaránt átalakul lappaol A és izolappaol A molekulákká. A keletkező termékek 50°C hőmérsékleten stabilak maradnak hosszabb (120 perc) kezelés után is, viszont 100 °C hőmérsékleten a lappaol és izolappaol A elbomlik.

Az 1-5. pontban felsorolt növények termésének lignántartalma az 1. táblázatban látható.

6.) Három összetevőnek (trahelogenin, kartamogenin, arctigenin) vizsgáltuk a sejtosztódásgátló hatását. Míg a kartamogenin mérsékelt antiproliferatív hatással rendelkezik, a trahelogenin a leghatásosabb a három vegyület közül. A Wnt/ $\beta$ -katenin jelátviteli út tanulmányozása során megállapítottuk, hogy a proliferációt segítő fehérjék esetében ( $\beta$ -katenin, c-Myc) az inaktivált – foszfo – forma szintje nőtt, míg a sejtosztódás ellen ható

GSK3 fehérje aktív és inaktív formái közül az aktív – foszforilálatlan – forma javára tolódik el az egyensúly a lignánkezelés hatására. Az arctigeninnek és a trahelogeninnek sokmagvú óriássejt-képzést és apoptózist fokozó, valamint tubulusgátló tulajdonságát is sikerült kimutatni a podofillotoxinhoz hasonlítva.

**1. táblázat.** A *Leuzea (L.) carthamoides*, *Cirsium (C.) brachycephalum (C. brach.)*, *C. vulgare*, *C. eriophorum*, *Serratula tinctoria (S. tinct.)* és *Cnicus benedictus* teljes (egész) termés és annak elkülönített embrió (embr.) és termésfal (t.fal) részeinek összetétele mg/g értékben kifejezve.

Típus	Összetevő	Kezel*	<i>L. carthamoides</i>			<i>C. brach.</i> egész	<i>S. tinct.</i> egész	<i>C. vulgare</i>			<i>C. eriophorum</i>			<i>Cnicus benedictus</i>		
			embr.	t.fal	egész			embr.	t.fal	egész	embr.	t.fal	egész	embr.	t.fal	egész
Dibenzilbutirolakton lignán	arctiin	nincs	-	-	-	-	<b>75,4</b>	-	-	-	-	-	-	<b>47,5</b>	0	23,5
		enz.-h.	-	-	-	-	<b>0</b>	-	-	-	-	-	-	<b>0</b>	0	0
	arctigenin	nincs	-	-	-	-	6,6	-	-	-	-	-	-	0	0,38	0,18
		enz.-h.	-	-	-	-	<b>56,0</b>	-	-	-	-	-	-	<b>33,5</b>	-	-
	kartamozid	nincs	<b>45,2</b>	8,5	26,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	enz.-h.	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	kartamogenin	nincs	0,93	1,00	1,04	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
enz.-h.		<b>31,5</b>	6,2	18,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
trahelozid	nincs	<b>33,0</b>	3,91	18,1	<b>24,4</b>	-	<b>20,3</b>	0	8,7	-	-	-	-	-	-	
enz.-h.	0	0	0	0	0	-	0	0	0	-	-	-	-	-	-	
trahelogenin	nincs	0,89	4,66	3,30	0,60	-	0	0	0	-	-	-	-	-	-	
	enz.-h.	<b>24,1</b>	7,9	15,7	<b>17,2</b>	-	<b>12,6</b>	0	5,7	-	-	-	-	-	-	
matairezínol		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,75	7,7	4,58	
neo-lignán	balanofonin	nincs	-	-	-	-	-	0	<b>23,2</b>	13,0	0	11,5	6,1	-	-	-
		sav-k.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<b>52,7</b>	-	-	-	-
prebalanofonin	nincs	-	-	-	-	-	-	-	-	0	<b>45,7</b>	22,6	-	-	-	
		sav-k.	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	
Szeszkvineolignán	pikrazmalignán	nincs	-	-	-	-	-	-	-	0	1,40	0,68	-	-	-	
		sav-k.	-	-	-	-	-	-	-	-	<b>31,0</b>	-	-	-	-	
	prepikrazma- lignán	nincs	-	-	-	-	-	-	-	0	<b>28,8</b>	14,0	-	-	-	
		sav-k.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	lappaol C	+nincs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	<b>23,1</b>	12,2
			sav-k.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-
lappaol A	+nincs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	8,7	4,61	
		sav-k.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<b>31,1</b>	-	

\* az összetételt kezeletlen (nincs) továbbá enzimhidrolizált (enz.-h.), vagy 50°C hőfokon savkezelt (sav-k.) termésmintákban határoztuk meg.



## 5. Következtetések

Doktori munkám során lignán (Li), neolignán (NeLi) és szeszvineolignán (SeNeLi) típusú növényi anyagcseretermékeket tanulmányoztunk kémiai (kromatográfias és spektroszkópiás módszerekkel) és hatástani (daganatsejtek sejtosztódásának gátlása in vitro) szempontból a bogáncs nemzetségsoport kiválasztott fajainak termésében.

1.) Első alkalommal határoztuk meg a *Cirsium eriophorum*, *C. brachycephalum*, *C. vulgare* (gyapjas-, kislefű- és közönséges aszat) és *Serratula tinctoria* (festő zsoltina) termések összetételét, továbbá a *Cnicus benedictus* (benedekfű) és *Leuzea carthamoides* termésekben már ismert összetevők mennyiségének első alkalommal történő meghatározása mellett a benedekfű esetében még nem azonosított anyagcseretermékeket is kimutattunk.

2.) Vizsgálataink során két új természetes vegyület (a NeLi prebalanofonin és a SeNeLi prepikrazmalignán) szerkezetbizonyítása mellett 13 ismert összetevő (a Li-ok csoportjából a dibenzilbutirolakton – DBBL – szerkezetű arctiin, arctigenin, kartamozid, kartamogenin, matairezinol, trahelozid, trahelogenin; a SeNeLi-ok közül lappaol A és C, izolappaol A és C, illetve pikrazmalignán; valamint a NeLi balanofonin) új forrásait azonosítottuk.

3.) A elkülönült embrió és termésfal részek összetételének vizsgálata az összetevők termésrész-specifikus felhalmozódását bizonyította: DBBL Li glikozidok az embrióban NeLi és SeNeLi összetevők pedig a termésfalban fordulnak elő.

4.) Az összetevők átalakítására (hidrolízissel és gyűrűzáródással) kezelési módszereket (sav- és enzimkezelések) optimalizáltunk:

4.1.) A NeLi és SeNeLi összetevők savas közegben való viselkedésük alapján párokba rendezhetők, mivel a nyílt láncú, diol szerkezetű részük savban melegítve H<sub>2</sub>O kilépéssel dihidrobenzofurán gyűrűrendszert alkot. A diol/dihidrobenzofurán párok a prebalanofonin/balanofonin, prepikrazmalignán/pikrazmalignán, lappaol C/lappaol A és izolappaol C/izolappaol A.

A termésfalban lévő NeLi és SeNeLi összetevők diol szerkezetű képviselői (prebalanofonin, prepikrazmalignán, lappaol C és izolappaol C) 50°C hőmérsékleten végzett savkezeléssel teljes mértékben a nekik megfelelő dihidrobenzofurán szerkezetű párjukká (balanofonin, pikrazmalignán, lappaol A és izolappaol A) alakíthatók.

4.2.) Az embrió DBBL Li glikozid összetevői enzimes hidrolízissel teljes mértékben a megfelelő aglikon molekulává alakíthatók.

5.) Az összetevők termésrész-specifikus felhalmozódása és enzim- vagy savkezeléssel történő mennyiségi átalakítása lehetővé tette az egyes összetevőket nagy mennyiségben tartalmazó, az

izolálást megnehezítő (lehetetlenné tevő) szennyezőktől mentes termésminta (enzim-, vagy savkezelt embrió vagy termésfal) előállítását a kiválasztott összetevő izolálásához.

6.) Bizonyítottuk az izolált arctigenin, kartamogenin és trahelogenin SW480 vastagbél daganatsejtek elleni hatását és hatásmechanizmusát: a daganatsejtek osztódást fokozó fehérjéinek ( $\beta$ -katenin, c-Myc) gátlását és az osztódásgátló GSK3 fehérje aktiválását, továbbá sokmagvú óriássejt-képzést és apoptózist fokozó valamint tubulus-gátló tulajdonságát.

## 6. Saját publikációk jegyzéke

### *Az értekezés témájában megjelent közlemények*

- [1] Imre Boldizsár, Márta Kraszni, Ferenc Tóth, Gergő Tóth, Anna Sólyomváry, Béla Noszál, Gyula Záray, Ibolya Molnár-Perl. The role of harmonized, gas and liquid chromatography mass spectrometry in the discovery of the neolignan balanophonin in the fruit wall of *Cirsium vulgare*. *Journal of Chromatography A*, 1264 (2012) 143–147
- [2] Anna Sólyomváry, Gergő Tóth, Márta Kraszni, Béla Noszál, Ibolya Molnár-Perl, Imre Boldizsár. Identification and quantification of lignans and sesquilignans in the fruits of *Cnicus benedictus* L.: Quantitative chromatographic and spectroscopic approaches. *Microchemical Journal* 114 (2014) 238–246
- [3] Anna Sólyomváry, Zsolt Mervai, Ibolya Molnár-Perl, Imre Boldizsár. Specific hydrolysis and accumulation of antiproliferative lignans in the fruit of *Leuzea carthamoides* (Willd.) DC. *Natural Product Research* 28 (2014) 732–739
- [4] Anna Sólyomváry, Gergő Tóth, Balázs Komjáti, Péter Horváth, Márta Kraszni, Béla Noszál, Ibolya Molnár-Perl, Imre Boldizsár. Identification and isolation of new neolignan and sesqueneolignanspecies: Their acid-catalyzed ring closure and specific accumulation in the fruit wall of *Cirsium eriophorum* (L.) Scop. *Process Biochemistry* 50;5 (2015) 853-858
- [5] Zsolt Mervai, Anna Sólyomváry, Gergő Tóth, Béla Noszál, Ibolya Molnár-Perl, Kornélia Baghy, Ilona Kovalszky, Imre Boldizsár. Endogenous enzyme-hydrolyzed fruit of *Cirsium brachycephalum*: Optimal source of the antiproliferative lignan trachelogenin regulating the Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling pathway in the SW480 colon adenocarcinoma cell line. *Fitoterapia* 100 (2014) 19-26
- [6] Anna Sólyomváry, Zsolt Mervai, Gergő Tóth, Ágnes Evelin Rész, Béla Noszál, Ibolya Molnár-Perl, Kornélia Baghy, Ilona Kovalszky, Imre Boldizsár. A simple and effective enrichment process of the antiproliferative lignan arctigenin based on the endogenous enzymatic hydrolysis of *Serratula tinctoria* and *Arctium lappa* fruits. *Process Biochemistry* 50;12 (2015) 2281–2288

*A disszertációtól független publikációk*

Lilla Szokol-Borsodi, Anna Sólyomváry, Ibolya Molnár-Perl, Imre Boldizsár. Optimum Yields of Dibenzylbutyrolactone-type Lignans from Cynareae Fruits, During their Ripening, Germination and Enzymatic Hydrolysis Processes, Determined by On-line Chromatographic Methods. *Phytochemical Analysis*, 23 (2012) 598–603

Gergő Tóth, Anna Sólyomváry, Imre Boldizsár, Béla Noszál. Characterization of enzyme-catalysed endogenous-hydroxylation of phenylethanoid glycosides in *Euphrasia rostkoviana* Hayne at the molecular level. *Process Biochemistry* 49;9 (2014)

Gergő Tóth, Ágnes Alberti, Anna Sólyomváry, Csenge Barabás, Imre Boldizsár, Béla Noszál. Phenolic profiling of various olive bark-types and leaves: HPLC–ESI/MS study. *Industrial Crops and Products* 67 (2015) 432–438