

Gdańsk dn. 03.2015 r.

Prof. dr hab. Bernard Lammek
Katedra Chemii Organicznej
Wydział Chemii
Uniwersytet Gdański
Tel. (58) 523 24 07
Fax. (58) 523 20 43
e-mail: bernard@chem.univ.gda.pl

**Recenzja dorobku naukowego
dr Ewy Gniazdowskiej
ze szczególnym uwzględnieniem osiągnięcia naukowego opisanego w cyklu prac
stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego, których tematem
jest „Projektowanie nowych potencjalnych radiofarmaceutyków receptorowych
opartych na analogach peptydów wazopresyny i greliny oraz leku lapatinib”.**

Pani dr Ewa Gniazdowska ukończyła studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego w 1974 roku. W tym samym roku została zatrudniona w Instytucie Badań Jądrowych gdzie pracowała do 1982 r. Od początku roku 1983 pani Doktor podjęła pracę w Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej (IChTJ). Od 1985 do 1990 r. Opiniowana przebywała na urlopie wychowawczym z tytułu opieki nad dziećmi. Po powrocie do pracy prowadziła pod kierunkiem prof. Jerzego Ostyk – Narbutta badania nad hydratacją oksaalkanów w roztworach wodnych. Ich zwieńczeniem stała się rozprawa doktorska, na podstawie której rada Naukowa IChTJ nadała Jej w 2000 r. stopień doktora nauk chemicznych.

Pani doktor Ewa Gniazdowska po uzyskaniu stopnia doktora opublikowała 20 prac naukowych w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (IF=35,721). Według bazy Web of Science prace były cytowane 89 razy. Indeks Hirscha Habilitantki wynosi 6. Przed uzyskaniem stopnia doktora Opiniowana opublikowała 2 prace, dodatkowo

zaprezentowała wyniki swych badań na wielu konferencjach krajowych i zagranicznych. Dorobek pani Doktor uzupełnia 13 rozszerzonych streszczeń zamieszczonych w recenzowanych materiałach konferencyjnych. W mojej ocenie całkowity dorobek naukowy dr Ewy Gniazdowskiej, mierzony standardowymi metodami bibliometrycznymi jest wystarczający do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

W tym miejscu należy słów parę poświęcić czasowym uwarunkowaniom pracy badawczej Opiniowanej. Realnie, zaczęła się ona bowiem po Jej powrocie z urlopu wychowawczego, kiedy to zajęła się eksperymentami związanymi z hydratacją oksaalkanów. Tematykę tą kontynuowała jeszcze czas jakiś po doktoracie ale około 2003 roku zainteresowała się problematyką radiofarmaceutyków, co zaowocowało znaczącym przyspieszeniem Jej rozwoju naukowego. Godnym podkreślenia jest fakt, że Habilitantka ogromną większość swego dorobku a w szczególności ten, który przedstawiła jako osiągnięcia naukowe wypracowała po 2004 roku. Jest to w sumie 17 prac opublikowanych w niezłych periodykach.

W ostatnich latach znacznie wzrosło zainteresowanie radiofarmaceutykami i to zarówno pod kątem ich zastosowań diagnostycznych jak i terapeutycznych. Niewątpliwie najciekawszą ich grupą są tzw. radiofarmaceutyki receptorowe. W związkach tych trwały i inertny kompleks diagnostycznego lub terapeutycznego radionuklidu związany jest przez dwufunkcyjny łącznik z cząsteczką biologicznie czynną. Biocząsteczka pełni rolę wektora, dzięki któremu radiofarmaceutyk dociera i gromadzi się wybiórczo w określonych tkankach. Opiniowana zainteresowała się tym niezwykle obiecującym kierunkiem radiochemii stosowanej włączając się aktywnie w nurt tych badań a część uzyskanych rezultatów przedstawiła jako recenzowane osiągnięcie naukowe. Składa się ono z ośmiu prac opublikowanych w latach 2004 – 2014 w czasopismach o cyrkulacji międzynarodowej. Tematyka tych publikacji jest spójna i odpowiada tytułowi osiągnięcia naukowego. Ponieważ rezultaty badań opublikowane zostały w dobrych czasopismach zwalnia mnie to jak sądzę z dokonania oceny celowości i poprawności ich wyboru. Prace są wieloautorskie ale załączone oświadczenia współwykonawców nie pozostawiają wątpliwości, iż to Habilitantka odegrała wiodącą rolę w ich powstaniu i to zarówno na etapie projektowania jak i wykonania i że to Ona była „spirytus movens” przedstawionego cyklu badań.

Przechodząc do merytorycznej oceny osiągnięcia naukowego pani doktor Ewy Gniazdowskiej przedstawię najistotniejsze, moim zdaniem, jego elementy. Radionuklidem

stosowanym przez Habilitantkę w projektowaniu diagnostycznych radiofarmaceutyków receptorowych był technet-99m, otrzymywany z generatora $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ w postaci jonu nadtechnecjanowego. Wybrany radionuklid Opiniowana wiązała w trwałą i inertny kompleks poprzez dwufunkcyjny łącznik z odpowiednią cząsteczką biologicznie czynną. Projektując radiofarmaceutyki stosowała najczęściej kompleks technetu (III), ligandem monodentnym był ester sukcyloimidylowy kwasu 4-izocyjanomasłowego. Wybrane molekuly Autorka przyłączała zachowując ich fragmenty odpowiedzialne za oddziaływanie z receptorami. I tak w przypadku wazopresyny, wiedząc, że zablokowanie grupy α -aminowej zwiększa okres półtrwania, wykorzystała do łączenia to ugrupowanie. Z kolei w przypadku greliny do utworzenia wiązania wykorzystała zmodyfikowany C-koniec peptydu.

Wiadomo, że poszukiwanie nowych radiofarmaceutyków wymaga zarówno odpowiedniego doboru radionuklidu jak też i znalezienie właściwej biomolekuly, która „dostarczy” radioizotop w docelowe miejsce, umożliwiając zobrazowanie danej tkanki. Opiniowana zainteresowała się argininową wazopresyną (AVP) wiedząc, że w przypadku drobnokomorowej postaci raka płuc (SCLC) występuje nadekspresja receptora V_2 tego hormonu. Ta nieoperowalna postać nowotworu charakteryzuje się bardzo krótkim okresem przeżywalności. Poza natywną AVP pani Doktor użyła również jej analog $d(\text{CH}_2)_5\text{-[D-Ty Et)}^2\text{-Ile}^4\text{-Eda}^9]$ AVP (AVPan), będący antagonistą receptora V_2 . Zastosowanie potencjalnych radiofarmaceutyków receptorowych opartych na AVP bądź jego analogach może służyć do efektywnego diagnozowania pacjentów cierpiących na drobnokomorową postać raka płuc.

Kolejnym obiektem zainteresowania Opiniowanej stała się grelina 28-aminokwasowy endogenny hormon występujący we krwi. Badania struktura – aktywność wykazały, że aktywnym fragmentem odpowiedzialnym za jej oddziaływanie z receptorami jest pięć pierwszych aminokwasów występujących w sekwencji tego hormonu. Udowodniono, że fragment ten może być z powodzeniem użyty jako wektor do syntezy radiofarmaceutyków receptorowych. Dowiedziono też, że w przypadku greliny za oddziaływanie z receptorami odpowiada N-koniec cząsteczki co sprawia, że radioznacznik należy przyłączyć np. przez C- koniec peptydu. Aby to zrealizować przyłączono do C-końca, poprzez jedną z grup aminowych, posiadającą dwie grupy aminowe cząsteczkę lizyny, druga grupa tego aminokwasu tworzy wiązanie amidowe z CN-BFCA. Ostatnio pojawiło się szereg doniesień o nadekspresji receptora greliny (GHS- R1a) na komórkach różnych typów nowotworów a to pozwala sądzić, że grelina może być zastosowana w radiofarmaceutykach receptorowych

jako wektor doprowadzający biokoniugat danego radionuklidu do chorobowo zmienionej tkanki.

Odpowiadając na zgłaszane przez prof. Królickiego (Zakład Medycyny Nuklearnej Centralnego Szpitala Klinicznego w Warszawie) zapotrzebowanie na radiofarmaceutyki posiadające powinowactwo do występującego na powierzchni komórek nowotworowych receptora Her-2 Opiniowana wybrała jako potencjalny wektor stosowany w leczeniu guzów litych lek antynowotworowy Lapatinibid. Zastosowanie takiego specyfiku może konkurować z dotychczas stosowanymi kosztownymi i wymagającymi biopsji, metodami.

Innymi obiecującym potencjalnie radiofarmaceutykami otrzymanymi przez panią Doktor są koniugaty kompleksów technetu – 99 m z substancją P.

Podsumowując najważniejsze dokonania Opiniowanej uważam, że ukoronowaniem Jej eksperymentów jest otrzymanie kilku radiobiokoniugatów, z których trzy mają szansę znaleźć zastosowanie praktyczne. Są to radiokoniugaty: zawierające kompleks technetu – 99 m, typu '4+1' a jako wektory odpowiednio antagonistę V₂ wazopresyny, analog greliny lub lapatinib. Ciekawym pomysłem było też otrzymanie radiobiokoniugatu zawierającego grelinę o większej lipofilowości niż wspomniany wyżej. Przyniosło to umiarkowaną poprawę właściwości biologicznych. Ważne jest, że zaprojektowane związki można syntezować bezpośrednio w laboratoriach przyszpitalnych.

Stwierdzam, że po lekturze załączonych publikacji Habilitantka jawi się jako sprawny i doświadczony eksperymentator umiejący zarówno zaplanować interesujące doświadczenia jak i perfekcyjnie je wykonać. Jest to cenna cecha, chociaż niestety coraz rzadsza, gdyż obecnie naukowcy wolą zajmować się mniej stresogennymi problemami chemii niż próby syntezy nowych związków, które są często trudne, czasochłonne i wymagające oprócz wiedzy również ogromnej cierpliwości. Tak więc godnym uznania są badania Habilitantki ponieważ oprócz tego, że doprowadziły one do udoskonalenia procedur pozwalających na otrzymanie szeregu radiofarmaceutyków to zaowocowały też substancjami o potencjalnym znaczeniu aplikacyjnym. Uważam, że badania przedstawione przez panią Doktor jako osiągnięcie habilitacyjne wnoszą nowatorski wkład w szeroko rozumianą syntezę organiczną. Dziwić może jedynie to, iż związki nie uzyskały ochrony patentowej.

Bardzo istotną umiejętnością, którą powinien posiadać samodzielny pracownik nauki jest pozyskiwanie środków finansowych niezbędnych przecież dla prowadzenia eksperymentów. Dr Ewa Gniazdowska po roku 2000 brała udział w realizacji 7 grantów

badawczych finansowanych ze źródeł zewnętrznych. Co warto podkreślić kierowała 2 projektami, była też współautorka i wykonawczynią grantu finansowanego przez Unię Europejską. Jej aktywność na tym polu jest więc ponad przeciętną.

Wyrazem uznania dla wiedzy Opiniowanej jest powierzenie Jej recenzji w czasopismach o cyrkulacji międzynarodowej.

Oceniając pozytywnie zarówno dorobek naukowy dr Ewy Gniazdowskiej jak i osiągnięcia naukowe przedstawione w cyklu prac, których tematem jest „Projektowanie nowych potencjalnych radiofarmaceutyków receptorowych opartych na analogach peptydów wazopresyny i greliny oraz leku lapatinib” stwierdzam, że spełnia ona wymagania ustawowe i z pełnym przekonaniem popieram wnioski o nadanie Jej stopnia doktora habilitowanego.

W swojej ocenie kierowałem się wytycznymi zawartymi w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz.595, ze zm. w Dz.U. z 2005 r. Nr 164, poz 1365 oraz w Dz.U. z 2011 r. Nr 84, poz. 455), w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 22 września 2011 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora oraz w zaleceniach Centralnej Komisji do Spraw Tytułu Naukowego i Stopni naukowych z dnia 20 maja 2002 r. i z dnia 14 października 2005 r.



Prof. dr hab. Bernard Lammek