

Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym dr Ewy Gniazdowskiej

Pani dr Ewa Gniazdowska po uzyskaniu stopnia naukowego doktora (w roku 2000) podjęła nową dla siebie tematykę badawczą w zakresie radiofarmaceutyków. Była to równocześnie nowa tematyka w Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej, wprowadzona między innymi wskutek zmiany polityki rządu RP w kwestii energetyki jądrowej w Polsce¹. Dorobek naukowy dr Gniazdowskiej w tej dziedzinie zasługuje na uwagę, jest konsekwentnie poprowadzony, co m.in. bardzo klarownie opisano w autoreferacie Kandydatki. W liczbach przedstawia się to następująco (wymieniam wybrane osiągnięcia, które uważam za najważniejsze):

- 22 prace opublikowane w czasopismach o międzynarodowym zasięgu, z tego większość (20) po doktoracie,
- 54 prace przedstawione na konferencjach naukowych krajowych i międzynarodowych (44 po doktoracie), z czego 13 opublikowano w materiałach pokonferencyjnych,
- 3x opieka nad pracami dyplomowymi (2 prace magisterskie, w jednej promotorstwo, opieka nad 1 pracą doktorską).

W powyższym zestawieniu nie uwzględniam dorobku z okresu poprzedzającego rok 2000, gdyż, po pierwsze, nie ma on związku tematycznego z aktualnie prowadzoną tematyką oraz, po drugie, jako tematyka o charakterze technologicznym nie ma dużej mocy publikacyjnej. Był to jednak okres owocnej pracy, uhonorowany m.in. patentem współautorstwa Kandydatki.

Cykl publikacji składających się na 'osiągnięcie naukowe', które służy jako podstawa wniosku o habilitację składa się z 8 prac współautorskich, w których wkład Habilitantki jest wiodący i dominujący, co jednoznacznie wynika z załączonych w dokumentacji oświadczeń współautorów. Prace dotyczą syntezy i badania podstawowej charakterystyki fizykochemicznej kompleksów mających perspektywiczne znaczenie jako radiofarmaceutyki lub ich prekursorzy. Cykl tych

¹ Pani Gniazdowska pracuje w Instytucie od 1974 roku (wtedy noszącym nazwę Instytut Badań Jądrowych), czyli od ukończenia studiów, z kilkuletnią przerwą na wychowanie małych dzieci. W pierwszym okresie swojej pracy zajmowała się zagadnieniami technologicznymi związanymi z prowadzoną budową elektrowni jądrowej w Żarnowcu.

prac jest bez wątpienia monotematyczny i bezwzględnie spełnia ustawowy wymóg stawiany pod tym względem rozprawom habilitacyjnym.

Cykl prac otwiera publikacja o syntezie nowego ligandu pirydynocarbotioamidowego i jego kompleksu z renem na I stopniu tlenienia. Jest to modelowy związek dla radiofarmaceutyków opartych o związki renu na niskich stopniach utlenienia. Zbadano strukturę kryształów ligandu i kompleksu oraz widma roztworów wodnych w UV-Vis wskazujących na trwałość kompleksu w roztworze. Wyznaczono również jego lipofilowość w oparciu o zbadane równowagi podziału w układzie izo-oktanol/woda. Pamiętając o analogii renu i technetu w dziedzinie ich kompleksów koordynacyjnych możemy uznać tę pracę za doskonały wstęp do badań kompleksów technetu.

Następna w serii prac jest również skoncentrowana na trikarbonylkowym kompleksie Re(I) w izomerii *fac*-, nowym, zsyntezowanym ligandem jest pirydynokarboksyamid. Zbadano strukturę tak otrzymanego kompleksu oraz przeanalizowano ją metodami chemii kwantowej uzyskując wyniki zbieżne z doświadczeniem i analizując ważne szczegóły geometrii koordynacyjnej. Podobnie jak w pierwszej pracy zbadano odporność wodnych roztworów tego kompleksu na utlenianie w powietrzu. Uzyskano trwałość wystarczającą do możliwych zastosowań tego układu w medycynie nuklearnej.

W pracach wyżej wspomnianych pani dr Gniazdowska była jednym z dwóch współautorów t.zw. korespondencyjnych (drugim był Leon Fuchs), zaś w kolejnych pracach występuje już jako samodzielny współautor korespondencyjny².

Trzecia z serii prac zawiera wyniki badań kompleksów renu i technetu z pirydynokarboksyamidem (oraz trzema grupami CO, jak w poprzednich, badanych przypadkach) i wodą. Stwierdzono m.in., że zastąpienie skoordynowanych cząsteczek wody zwiększa nie tylko lipofilowość kompleksów (co można uznać za oczywiste) lecz także korzystnie wpływa na ich trwałość. Przeprowadzone testy biochemiczne (*serum* szczurze, testy wymiany na histydynę i cysteinę) wykazały, że w przypadku kompleksu renu-188 trwałość jest odpowiednia dla zastosowań radiofarmaceutycznych. Konkluzja pracy jest pozytywna w tym sensie.

Kolejne propozycje kompleksów nadających się jako potencjalne radiofarmaceutyki lub ich modele zawarte są w pracy nr 4. Wychodząc ponownie z trikarbonylkowych kompleksów technetu i renu autorzy dołączyli bidentny tiosalicylan metylu oraz

² W tej kwestii mam drobną wątpliwość, gdyż w trzech z kolejnych prac dr Gniazdowska jest wyróżniona znakiem ** jako autor korespondencyjny, ale pojawia się pojedynczy znak * przy nazwisku „Kozmiński”. Odczytuje to jako pierwszeństwo pani Gniazdowskiej.

monodentny izocyjankowy ligand (tert-butylo-3-izocyjanopropionian) w miejsce cząsteczki wody. Uzyskane kompleksy wykazały się odpornością na wymianę ligandów i oceniono je jako dobre kandydaty na prekursory radiofarmaceutyków.

Kolejna praca z cyklu odnosi się już bezpośrednio do szlaków radiofarmaceutycznych, do czego Autorzy wykorzystali t.zw. substancję SP, undekapeptyd stosowany już w medycynie nuklearnej. Celem tej pracy było zsyntezowanie koniugatów zawierających substancję P oraz różne kompleksy technetu 99 oraz zbadanie ich właściwości fizykochemicznych, ważnych z punktu widzenia radiofarmaceutycznego. Wyizolowano siedem koniugatów, zaś trzy z nich poddano ocenie porównawczej z wcześniej stosowanym preparatem tego typu. Najważniejszym wnioskiem wydaje się informacja o koniugacie zawierającym dwa jądra technetu i uznanym przez autorów za nader obiecujące osiągnięcie.

Kolejna praca poświęcona jest znakowaniu dwu peptydów: wazopresyny i jednego z jej analogów technetem 99, jednym z najważniejszych radionuklidów. Otrzymano odpowiednie koniugaty wychodząc z kompleksów technetu z chelatorem, NS3 (tris(2-merkптоetylo)amina), oraz ligandem izocyjankowym. Produkty wykazują wysoką odporność na działanie wymienne cysteiny i histidyny, a także w ludzkim *serum*. Przebadano (*in vitro*) zdolność wiązania koniugatów do komórek rakowych małokomórkowego raka płuc i wykazano potencjalną, wysoką użyteczność tak otrzymanego radiofarmaceutyka do celów diagnostycznych. Praca jest obszerna i kompletna, użyta pochodna wazopresyny okazała się odporniejsza na konkurencyjne kompleksowanie (jej kompleksu z technetem) w środowisku biologicznym. Uważam tę pracę za szczególnie wartościowy element dorobku habilitacyjnego pani Gniazdowskiej (ściśle biorąc ta i dwie następne prace odpowiadają dokładnie tytułowi osiągnięcia pani Gniazdowskiej podanemu we wniosku), podobnie jak kolejną pracę poświęconą syntezie, charakterystyce fizykochemicznej a także badaniom *in vitro* oraz *in vivo* kompleksów technetu (na I i III stopniach utlenienia) zawierających peptydowy hormon grelinę. Badania są ukierunkowane na wczesną diagnostykę raka wielu organów (tarczyca, płuca, prostata, żołądek, jelita i in.). Wnioski są optymistyczne, zarówno w odniesieniu do stabilności koniugatów jak i szlaków biochemicznych przebadanych na liniach komórkowych. Dotyczy to dwóch koniugatów, $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{LS},\text{O}(\text{CN-Lys-GHR})$ i $^{99m}\text{Tc}(\text{NS3})(\text{CN-Lys-GHR})$, które uznano za obiecujące modele radiofarmaceutyków diagnostycznych. Wykluczono z tej grupy koniugat $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{LN},\text{O}(\text{CNLys-Ghrelin})]^+$, który jest wprawdzie stabilny w środowisku biologicznym, ale wykazuje mniejszą efektywność wiązania z

receptorami.

Ostatnia z serii prac wchodzących w skład wniosku habilitacyjnego dr Ewy Gniazdowskiej dotyczy zastosowania lapatinibu, jako 'biologicznego' składnika koniugatów zawierających kompleks technetu 99, przeznaczonego głównie do diagnostyki raka sutka. Wykonano część chemiczną badań oraz testy *in vitro* oraz *in vivo* i wykazano wielką użyteczność tak otrzymywanych preparatów, zwłaszcza wobec łatwości ich bezpośredniej syntezy w laboratoriach szpitalnych wyposażonych uprzednio w odpowiednie zestawy chemikaliów. Jest to kolejna praca w wartościowym cyklu stanowiącym podwaliny fizykochemiczne połączone z oceną biochemiczną potencjalnych radiofarmaceutyków.

Uważam przedstawione osiągnięcie za wartościowy, oryginalny wkład do naszej wiedzy o kompleksach koordynacyjnych, wykazujących potencjalne możliwości zastosowań w diagnostyce i terapii nowotworów, a także schorzeń nienowotworowych, w których diagnostyka radiofarmaceutyczna może być metodą z wyboru.

Pani dr Ewa Gniazdowska od dłuższego czasu jest samodzielnym pracownikiem nauki, kierowała dwoma projektami badawczymi (oprócz roli wykonawczynie w czterech innych), w jednym była wykonawczynią, ale też jego współautorką. Ma w dorobku 54 prace prezentowane na konferencjach naukowych, z czego większość (44) po uzyskaniu stopnia naukowego doktora. Intensywnie współpracuje z zespołami szpitalnymi i biochemicznymi, co jest niezwykle ważne dla prowadzonych przez nią prac. Opiekowała się dwoma pracami magisterskimi (w jednej z nich była promotorem) oraz jednej pracy doktorskiej (P. Koźmiński). Ma doświadczenie we współpracy międzynarodowej – spędziła około 6 miesięcy w Dreźnie w Instytucie wyspecjalizowanym radiofarmacji (podzielony na 3 staże) oraz 3 tygodnie w szwajcarskim Instytucie Chemii Nieorganicznej (Zurich).

Pani Gniazdowska była zaproszona w 2013 roku do wykładu na II Ogólnopolskiej Konferencji Radiofarmaceutycznej (tytuł: „Antagoniści receptorów jako alternatywne wektory w projektowaniu nowych receptorowych radiofarmaceutyków”). Jeżeli dołączyć do tego 'podstawowy' zestaw 20 publikacji oryginalnych dr Ewy Gniazdowskiej, to otrzymujemy obraz doświadczonego, w pełni samodzielnego badacza o wyraźnie ukierunkowanym profilu działalności naukowej, mającej wszelkie cechy wartościowej pracy poznawczej o niewątpliwym

potencjale zastosowań w medycynie nuklearnej.

Nie mam wątpliwości, że osiągnięcie pani dr Ewy Gniazdowskiej doskonale mieści się w przyjętych standardach habilitacyjnych, jej dorobek naukowy jest znaczący, podobnie jak udział w projektach badawczych oraz w opiece nad młodą kadrą naukową a także we współpracy naukowej z ośrodkami krajowymi i zagranicznymi. Stawiam więc ze swej strony wniosek o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Janusz Lipiński