



UNIWERSYTET GDAŃSKI



IN MARI VIA TUA

WYDZIAŁ CHEMII

KATEDRA CHEMII I RADIOCHEMII ŚRODOWISKA



CHEMIA UG

80-308 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 63, tel: 58 5235251; e-mail: bogdan.skwarzec@ug.edu.pl

Prof. zw. dr hab. Bogdan Skwarzec
Kierownik Katedry Chemii i
Radiochemii Środowiska

Gdańsk, 5.02.2019 r.

Recenzja pracy habilitacyjnej dra Marka Pruszyńskiego
pt. „Projektowanie, otrzymywanie i charakterystyka nowych radiofarmaceutyków
molekularnych do diagnostyki i terapii nowotworów z nadekspresją receptora HER2”
oraz ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego Kandydata

Dr Marek Pruszyński (ur. 25.10.1978 r. w Białymstoku) w latach 1997-2002 odbył studia na Wydziale Chemiczno-Biologicznym Uniwersytetu Białostockiego, uzyskując z wyróżnieniem dyplom magistra chemii. Po ukończeniu studiów, w latach 2002-do chwili obecnej, był i jest zatrudniony w Zakładzie Chemii i Radiochemii Jądrowej Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie, najpierw jako chemik (2002-2006), następnie asystent (2006-2008), a obecnie jako adiunkt (od 2008-do chwili obecnej). Jednocześnie od dnia 30.09.2018 jest zatrudniony na stanowisku adiunkta na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. W dniu 25.04.2008 roku przedstawił Radzie Naukowej IChTJ rozprawę doktorską pt. „Kompleksy ^{211}At jako prekursorzy radiofarmaceutyków”, uzyskując stopień doktora nauk chemicznych w zakresie chemii. Rozprawa została wykonana pod promotorstwem prof. dra hab. Aleksandra Bilewicza.

Tematyka badawcza dra Marka Pruszyńskiego jest spójna i dotyczy badań nad projektowaniem i syntezą nowych potencjalnych radiofarmaceutyków do diagnostyki i terapii nowotworowej wykorzystywanych w medycynie spersonalizowanej. Bardzo ważnym etapem tych badań było otrzymywanie radioizotopów opartych na bazie biomolekuł przyłączających się do receptora HER2 (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2, białko o masie 185 kDa), który jest jednym z czterech receptorów kinazy tyrozynowej, znajdujących się na większości komórek, w których zaburzenie ścieżek sygnałowych w komórce prowadzi do powstania nowotworu.

Ocena całokształtu działalności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej oraz współpracy krajowej i międzynarodowej

Dorobek naukowy dra Marka Pruszyńskiego obejmuje:

- współautorstwo 28-u artykułów naukowych (7 przed i 21 po uzyskaniu stopnia doktora), z których 20 stanowią oryginalne prace naukowe opublikowane w czasopismach indeksowanych przez Filadelfijski Instytut Informacji Naukowej (ISI).
- zestawienie danych biometrycznych dorobku naukowego Habilitanta na dzień 1.10.2018 r. przedstawia się następująco: sumaryczny współczynnik wpływu IF dla wszystkich 20-u publikacji z listy filadelfijskiej wynosi 57,296 (wg JCR), natomiast dla 5-u publikacji, stanowiących osiągnięcie naukowe, będące podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, wynosi 19,318 (3,864 na publikację). Sumaryczna liczba punktów MNiSzW publikacji naukowych dra Marka Pruszyńskiego wynosi 613, a dla cyklu habilitacyjnego 180. Liczba cytowań wszystkich publikacji (wg Google Scholar) wynosi 436 (384 bez autocytowań), a dla cyklu habilitacyjnego 87 (71 bez autocytowań). Wielkość indeksu Hirscha według Web of Science osiąga 8, a wg Google Scholar 10.

W cyklu habilitacyjnym dr Marek Pruszyński występuje we wszystkich 5-u publikacjach jako pierwszy autor. Opublikowane prace twórcze Habilitanta są wieloautorskie i stanowią wynik licznej współpracy naukowej w trakcie realizacji badań. Średnia liczba autorów dla wszystkich 56 publikacji naukowych wynosi 5,9 (od 2 do 11), natomiast dla cyklu habilitacyjnego 6 (od 5 do 8). Wieloautorskość prac naukowych nie obniża udziału własnego Kandydata w dorobku publikacyjnym, zwłaszcza dla cyklu habilitacyjnego, który jest znaczący i wg jego oświadczeń wynosi średnio 61% (od 50% do 77%). Nie mam wątpliwości, że pomysłodawcą, inicjatorem i głównym wykonawcą każdej publikacji z cyklu habilitacyjnego był dr Marek Pruszyński. Podane powyżej parametry wskazują na wysoki poziom badawczy oraz dużą samodzielność naukową Kandydata w realizacji zaplanowanych eksperymentów badawczych. Wyniki swoich badań Habilitant prezentował na 72-ch konferencjach naukowych w formie: 5 wykładów, 44 referatów i 23 posterów. Zdecydowana większość wystąpień (58) była prezentowana na konferencjach międzynarodowych. Habilitant ma również liczne osiągnięcia dydaktyczne: sprawował opiekę naukową nad stażystami (4) i praktykantami (2), wygłosił 2 wykłady na temat medycyny nuklearnej dla studentów kierunku „Energetyka jądrowa i chemia jądrowa”, brał aktywny udział w popularyzacji nauki (wykłady i zajęcia, piknik naukowy oraz audycja radiowa), a ponadto odbył dwumiesięczne praktyki w różnych typach szkół. Pod jego naukową opieką 3 studentów wykonało prace magisterskie w IChTJ. Sprawował również funkcję promotora

pomocniczego w 2-ch przewodach doktorskich. Ważnym elementem oceny naukowej kandydata do stopnia naukowego doktora habilitowanego jest udział w projektach i pozyskiwanie funduszy na prowadzenie badań naukowych. W tym zakresie dorobek dra Marka Pruszyńskiego jest znaczący, bowiem w latach 2004-2018 brał udział w realizacji 9 projektów naukowych (w tym 3-ch międzynarodowych, w 2-ch projektach jako kierownik, w 1 jako główny wykonawca, w 5-u jako wykonawca). Do tej pory odbył 9 krajowych i zagranicznych staży naukowych (od 1 tygodni do 3 lat) w Instytucie Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie, Institute for Transuranic Elements Karlsruhe (Niemcy), Zjednoczonym Instytucie Badań Jądrowych w Dubnej (Rosja), Nuclear Physics Institute of the CAS w Rez (Czechy), Institute für Kernchemie, Johannes Gutenberg Universität w Moguncji (Niemcy), Departament of Radiology, Duke University Medical Center w Durham (USA), Instytut Chemii Organicznej PAN w Warszawie, The Institute of Cancer Research w Londynie (W. Brytania) oraz w In Vivo Cellular and Molecular Imaging Laboratory Vrije Universiteit w Brukseli (Belgia). Udział w grantach oraz odbyte zagraniczne staże naukowe wskazują, że Kandydat aktywnie uczestniczy we współpracy międzynarodowej. Oprócz wymienionych placówek, w których Habilitant odbywał staże naukowe, na liście instytucji, z którymi współpracuje są także: Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, Ablanx NV Ghent (Belgia), Camel-IDS N/V w Brukseli (Belgia) oraz Universiteit Ziekenhuis Brussel (Belgia).

W działalności naukowej i organizacyjnej, należy również podkreślić dużą aktywność dra Marka Pruszyńskiego jako recenzenta publikacji w czasopismach międzynarodowych (12) oraz recenzenta abstraktów konferencyjnych. Pełnił i obecnie pełni wiele funkcji: członka Rady Naukowej IChTJ (2015-2017), członka Komisji Organizacyjno-Ekonomicznej Rady Naukowej IChTJ (2015-do chwili obecnej), członka Polskiego Towarzystwa Nukleonowego (2008-do chwili obecnej), członka Polskiego Towarzystwa Chemicznego (2003-2008) oraz członka European Society of Molecular Imaging (2016-do chwili obecnej). Uznanie osiągnięć naukowych Habilitanta są liczne nagrody i wyróżnienia: Dyrektora IChTJ (2003, 2004 i 2014), nagroda za wystąpienie ustne na konferencji naukowej w Kalkucie (2006), nagroda Towarzystwa Popieranie i Krzewienie Nauki (2008), nagroda Alavi-Mandell od Society of Nuclear Medicine Imaging (2015), nagroda zespołowa Diploma and Special Award of the Romanian Inventors Forum Show IWIS (2016) i nagroda zespołowa Platinum Medal-Show IWIS (2017). Ponadto dr Marek Pruszyński jest współautorem jednego zgłoszenia patentowego dotyczącego wytwarzania radiofarmaceutyku opartego na znakowanych astatem-211 nanocząstkach złota (zgłoszenie patentowe P-411258).

Ocena osiągnięcia naukowego, czyli pracy habilitacyjnej

Osiągnięcie naukowe dra Marka Pruszyńskiego pt. „Projektowanie, otrzymywanie i charakterystyka nowych radiofarmaceutyków molekularnych do diagnostyki i terapii nowotworów z nadekspresją receptora HER2” składa się z jednotematycznego cyklu 5-u artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach o międzynarodowym znaczeniu, takich jak: Nuclear Medicine and Biology, Journal of Nuclear Medicine, Molecules i Molecules and Pharmaceutics.

W mojej ocenie ideą przewodnią prac badawczych, których efektem jest rozprawa habilitacyjna, było projektowanie i synteza nowych, potencjalnych radiofarmaceutyków do diagnostyki i terapii nowotworowej. W osiągnięciu naukowym skupił się głównie na otrzymywaniu radioznaczników opartych na bazie biomolekuł przyłączających się do receptora HER2. Celem głównym podjętych badań była optymalizacja warunków, otrzymanie oraz scharakteryzowanie właściwości nowych radiofarmaceutyków molekularnych, które potencjalnie mogą być stosowane, zarówno w diagnostyce, jak i terapii nowotworowej z nadekspresją receptora HER2. W badaniach wykorzystał biomolekuły celujące w receptor HER2: przeciwciało monoklonalne IgG1 o masie cząsteczkowej 145 kDa (trastuzumab-przeciwciało monoklonalne stosowane jako preparat leczniczy w terapii nowotworu piersi i nowotworów gastrycznych, z wykrytą nadekspresją receptora HER2, nazwa handlowa *Herceptin*[®]) oraz dwa rodzaje nanociał o masie 12-15 kDa, które w krótkim czasie docierają do komórek nowotworowych, wnikają do ich wnętrza, a następnie szybko usuwane są do krwi oraz zdrowych ukrwionych narządów (5F7GGC-wersja nanociała 5F7 zawierająca cysteinę przy C-terminalnym zakończeniu). Jako radionuklidy diagnostyczne i terapeutyczne zastosował radioizotopy jodu (¹²⁵I-emiter elektronów Auger'a i ¹³¹I-emiter cząstek β) oraz ²²⁵Ac (emiter cząstek alfa). Zakres podjętych badań obejmował: optymalizację efektywnych metod znakowania biomolekuł radionuklidami ¹²⁵I i ¹³¹I oraz ²²⁵Ac, charakterystykę właściwości otrzymanych radiofarmaceutyków w warunkach *in vitro* na ludzkich liniach komórek nowotworowych oraz charakterystykę właściwości opracowanych radiofarmaceutyków w warunkach *in vivo* na mysich modelach posiadających podskórne ksenografty ludzkich komórek nowotworowych, wykazujących nadekspresję receptora HER2. Swoje badanie Habilitant rozpoczął podczas stażu podoktorskiego w Duke University Medical Center w Durham w USA, a następnie kontynuował w Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie w ramach kierowanego przez siebie projektu NCN SONATA 5. Nanociało 5F7GGC otrzymał dzięki uprzejmości i współpracy z dr Hilde Revets (Ablynx NV, Ghent, Belgia), natomiast nanociało 2Rs15d pozyskał w ramach współpracy z prof. Tony

Lahoutte (Vrije Universiteit Brussel, Belgia). Radionuklid ^{225}Ac stanowił natomiast wynik współpracy z prof. Alfredem Morgensternem (Instytut Pierwiastków Transuranowych, Karlsruhe, Niemcy). Efektem badań dra Marka Pruszyńskiego było opracowanie oraz scharakteryzowanie właściwości fizykochemicznych i biologicznych (*in vitro* oraz *in vivo*) nowych radioznaczników oraz wykazanie, że mogą być one stosowane jako radiofarmaceutyki receptorowe do diagnostyki i terapii nowotworów z nadekspresją receptora HER2. Zaproponował i dokonał syntezy radiofarmaceutyków, które następnie wydzielał z mieszaniny reakcyjnej i oczyszczał metodą chromatografii wykluczenia SEC-HPLC. Czystość radiochemiczną preparatów potwierdził metodami chromatografii cienkowarstwowej (ITLC) i strącenia kwasem trichlorooctowym (TCA), a także metodą elektroforezy żelowej (SDS-PAGE). Pomiar czasów retencji przeprowadzał metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (RP-HPLC).

W publikacjach H1, H2 i H4 Habilitant zamieścił wyniki badań poświęcone znakowaniu nanociała 5F7GGC radionuklidami jodu ^{125}I i ^{131}I metodą bezpośredniego elektrofilowego przyłączenia do tyrozyny z zastosowaniem lodogenu (jako utleniacza) oraz metodą prostetyczną (poprzez specjalne grupy prostetyczne zwane grupami rezydującymi), [*]IB-Mal-D-GEEK. Dr Marek Pruszyński jako pierwszy dokonał znakowania tej biomolekuły radionuklidami, przeprowadził eksperymenty, a uzyskane wyniki badań pozwoliły na postawienie hipotezy, że badane nanociało łączy się z tym samym epitopem HER2 co trastuzumab, a tym samym po przyłączeniu się do receptora ulega procesowi szybkiej internalizacji do wnętrza komórki (H1). Otrzymane radiofarmaceutyki wydzielił z mieszaniny reakcyjnej i oczyścił metodą chromatografii wykluczenia SEC-HPLC. Ponadto Habilitant określił wydajność reakcji znakowania obydwoma stosowanymi metodami na około 80% (z wykorzystaniem lodogenu) oraz powyżej 90% (poprzez grupę prostetyczną), a czystość radiochemiczną obu otrzymanych preparatów na ponad 90% (H1). Zsyntetyzowane potencjalne radiofarmaceutyki (^{125}I -5F7GGC oraz ^{131}I IB-Mal-D-GEEEEK-5F7GGC) ocenił pod kątem aktywności biologicznej *in vitro* na linii komórkowej ludzkiego nowotworu piersi (BT474M1) i doszedł do wniosku, że oba radiobiokoniugaty mają duże powinowactwo do receptora HER2 oraz łączą się z nim specyficznie (H1). Opisane badania są pierwszymi doniesieniami literaturowymi na temat znakowania nanociał radionuklidami jodu (H1) i na ich podstawie można wnioskować, że radiojodowane nanociało 5F7GGC może być dobrym radiofarmaceutykiem do diagnostyki i terapii nowotworowej z nadekspresją receptora HER2.

Wyniki otrzymanych badań zainspirowały Habilitanta do syntezy nowej grupy prostetycznej do radiojodowania biomolekuł, będącej analogiem poprzedniej, ale zawierającej

w swojej budowie trzy reszty kwasu asparaginowego [*]IB-Mal-D-GDDDK (H4). Przeprowadził badania *ex vivo* biodystrybucji radiojodowanych peptydów D-[¹²⁵I]YDDDD i D-[¹³¹I]YEEEE na zdrowych myszach Balb/c i uzyskał ponad 7-krotnie mniejszą retencję D-[¹²⁵I]YDDDD w nerkach niż jego analog D-[¹³¹I]YEEEE już po 2 h podania dożylnego (H4). Przeprowadzone eksperymenty wykazały, że oba radiobiokoniugaty ([¹²⁵I]-5F7GGC oraz [¹³¹I]IB-Mal-D-GEEEEK-5F7GGC) mają podobne powinowactwo do receptora HER2 i w jednakowym stopniu ulegają internalizacji do komórek. Analiza statystyczna potwierdziła różnice wysokiej kumulacji obu radioznaczników w narządach myszy z podskórnymi wszczepionymi komórkami ludzkiego nowotworu jajnika, wykazujące nadekspresję receptora HER2 (SKOV3), mniejsze w wątrobie, śledzionie i płucach, natomiast większe w nerkach (H4). W dalszych badaniach dr Marek Pruszyński skupił się na poszukiwaniu innych grup prostetycznych o charakterze rezydującym, które można wykorzystać do radiojodowania nanociała 5F7GGC, takich jak SGMIB (4-guanidynometylo-3-[*]jodobenzoesan N-sukcynoimidylu (H2). Wyniki badań *in vitro* na komórkach ludzkiego nowotworu piersi BT474M1 pokazały, że radiobiokoniugat [¹²⁵I]SGMIB-5F7GGC wykazuje większe powinowactwo do receptora HER2 niż [¹²⁵I]IB-Mal-D-GEEEEK-5F7GGC lub [¹²⁵I]-5F7GGC (H2). W następnych badaniach Habilitant wykazał, że [¹²⁵I]SGMIB-5F7GGC ma prawie 2-krotnie wyższą kumulację w nowotworze niż [¹²⁵I]IB-Mal-D-GEEEEK-5F7GGC i stwierdził małą obecność preparatu [¹²⁵I]SGMIB-5F7GGC w nerkach myszy. Obserwowane w eksperymentach silne gromadzenie się w guzie nowotworowym preparatu [¹²⁵I]SGMIB-5F7GGC (na poziomie 15-20%ID/g) nie było odnotowane wcześniej dla żadnego innego nanociała znakowanego różnymi radionuklidami. Uzyskane przez Habilitanta wyniki wskazują, że rezydująca grupa prostetyczna [*]IB-Mal-D-GEEEEK, która jest najbardziej optymalną do znakowania dużych przeciwciał monoklonalnych, jest nieodpowiednia do znakowania małych biomolekuł, takich jak nanociała. Wyniki dalszych badań nad opracowaniem lepszych analogów grupy [*]SGMIB do znakowania biomolekuł radionuklidami jodu i fluoru (choć nie wchodzące w skład osiągnięcia naukowego dra Marka Pruszyńskiego) są interesujące i przyszłościowe, ponieważ już obecnie radiofarmaceutyk [¹³¹I]SGMIB-2Rs15d z powodzeniem został zastosowany do obrazowania nowotworu HWR2 u myszy przy użyciu kamery mikro-SPECT/CT, jak również leczenia guzów z nadekspresją receptora HER2. W roku 2016 rozpoczęto pierwsze badania kliniczne z udziałem pacjentów zdrowych i z nowotworem piersi, a obecnie trwają przygotowania do drugiej fazy badań klinicznych radiofarmaceutyku [¹³¹I]SGMIB-2Rs15d.

W następnej pracy (H3) dr Marek Pruszyński zamieścił wyniki badań z zastosowaniem trastuzumabu jako wektora dostarczającego radionuklidu jodu do komórek nowotworowych oraz opisał wieloetapową syntezę cynowego prekursora grupy prostetycznej NHS-[*]IB-D-EEEG i jego standardu z nieradioaktywnym jodem, a także scharakteryzował ich właściwości fizykochemiczne. Ponadto porównał właściwości biologiczne radiofarmaceutyków NHS-[*]IB-D-EEEG oraz [*]IB-Mal-D-GEEEK w badaniach *in vitro* na linii komórkowej nowotworu piersi BT474M1 i stwierdził ich wysokie powinowactwo do receptora HER2 i szybkie wnikanie do wnętrza komórek. Pozwoliło to Habilitantowi na stwierdzenie, że nowa grupa prostetyczna zawierająca NHS-, posiada tak samo dobre właściwości rezydujące jak grupa [*]IB-Mal-D-GEEEK, co ma bezpośredni wpływ na powstawanie form radioaktywnych metabolitów, których stopień retencji w nerkach myszy jest znacznie mniejszy niż w przypadku grup prostetycznych zawierających Mal-. Wyniki eksperymentów wskazały na nowy kierunek badań z rezydującymi grupami prostetycznymi opartymi na D-aminokwasach. Pozwolą one zidentyfikować składniki strukturalne grup prostetycznych wpływające na wzrost retencji danego preparatu w nerkach. Prowadzone badania dotyczą poszukiwania takich analogów grup NHS-[*]IB-D-EEEG i [*]IB-Mal-D-GDDDK, które mogą być wykorzystane nie tylko do znakowania przeciwciał, ale także mniejszych biomolekuł, jak nanociała. Opracowanie kolejnych, nowych grup prostetycznych, opartych na D-aminokwasach, Habilitant kontynuuje w ramach współpracy z prof. Michael Zalutsky z Duke University Medical Center (Durham, USA).

Ostania z prac cyklu habilitacyjnego dra Marka Pruszyńskiego (H5) zawiera wyniki badań dotyczących znakowania nanociała 2Rs15a radionuklidem promieniotwórczym β^- ^{225}Ac (H5). Jako łącznika do przyłączenia ^{225}Ac do biomolekuły Habilitant użył komercyjnie dostępnego ligandu DOTA (kwas 1,4,7,10-tetraazacyklododekano-1,4,7,10-tetraoctowy. Największą wydajność reakcji znakowania (powyżej 90%) uzyskał w przypadku, gdy 100 μg biokoniugatu inkubowano z ^{225}Ac przez około 75 min w temperaturze 50 °C. Otrzymany nowy radiofarmaceutyk ^{225}Ac -DOTA-2Rs15d, charakteryzował się dużą czystością radiochemiczną (powyżej 90%), dużą stabilnością w roztworze soli fizjologicznej i ludzkim osoczu krwi (H5). Właściwości biologiczne otrzymanego preparatu zbadał *in vitro* na komórkach ludzkiego nowotworu jajnika SKOV3 (HER-pozytywne) oraz ludzkiego gruczolaka piersi MDA-MB-231 (HER2-negatywne). Wyniki badań potwierdziły wysoką immunoreaktywność (powyżej 80%) otrzymanego radioznacznika, dużą kumulację oraz powinowactwo do HER2. Wykonane badania wykazały wysokie działanie toksyczne preparatu ^{225}Ac -DOTA-2Rs15d wobec komórek SKOV3 w porównaniu ze związkiem

kontrolnym ^{225}Ac -DOTA. Badania biodystrybucji narządowej na myszach z podskórnie wszczepionymi komórkami nowotworowymi potwierdziły specyficzne łączenie się ^{225}Ac -DOTA-2Rs15d do receptora HWE2 w warunkach *in vivo*. Zaprojektowany przez Habilitanta preparat jest nowym obiecującym radiofarmaceutykiem do celowanej α -radioterapii (TAT). Jest to jak dotąd pierwsze doniesienie literaturowe znakowania nanociała izotopem ^{225}Ac . Badania te Habilitant prowadził i prowadzi w ramach współpracy z prof. Tony Lahoutte z Vrije Universiteit Brussel (Bruksela, Belgia) oraz prof. Alfredem Morgensternem z Instytutu Pierwiastków Transuranowych (Karlsruhe, Niemcy) (H5).

Uzyskane, w toku przeprowadzonych badań, wyniki stanowiące podstawę osiągnięcia habilitacyjnego, pozwalają dr Markowi Pruszyńskiemu na sformułowanie następujących wniosków:

1. Otrzymał teranostyczne radiofarmaceutyki molekularnych na bazie białek celujących w receptor HER2
2. Po raz pierwszy zsyntezował i przebadął nanociała znakowane radionuklidami jodu (^{125}I i ^{131}I)
3. Wykazał lepszą farmakokinetykę nanociał w porównaniu z dużymi przeciwciałami. Maksymalną kumulację w guzie radiofarmaceutyków na bazie nanociał obserwowano już po 1-2 h od podania, podczas gdy dla radiojodowanego trastuzumabu dopiero po 48 h. Z tego powodu, radiojodowane nanociała idealnie nadają się do obrazowania pierwotnych guzów nowotworowych oraz ich przerzutów (diagnostyka).
4. Zasugerował, że nanociała znakowane terapeutycznymi radionuklidami jodu ^{131}I lub $^{123/125}\text{I}$ mogą być nośnikami letalnej dawki promieniowania jonizującego, toksycznego i niszczącego wybiórczo komórki nowotworowe.
5. Zsyntezował dwie nowe grup prostetyczne ($[\text{*I}]\text{IB-Mal-D-GDDDK}$ oraz $\text{NHS-}[\text{*I}]\text{IB-D-EEEG}$ do radiojodowania miomolekuł internalizujących i stwierdził ich wysokie właściwości rezydujące. Ponadto wykazał, że wymiana aminokwasu (E na D) lub grupy sprzęgającej (Mal- na NHS-) powoduje mniejszą kumulację radiojodowanych biomolekuł lub ich metabolitów w nerkach.
6. Potwierdził, że nanociała znakowane grupą $[\text{*I}]\text{SGMIB}$, powodują znaczne zmniejszenie dawki radiacyjnej i zwiększenie jej kumulacji w guzie. Pozwala to na wykorzystanie nanociał jako wektorów dla terapeutycznych radionuklidów jodu (zwłaszcza ^{131}I) i podjęto już pionierskie badania kliniczne na pacjentach z zastosowaniem $[\text{*I}]\text{SGMIB-2Rs15d}$. Jest to jedno z największych osiągnięć naukowych Habilitanta.

7. Ponadto otrzymał preparat nanociała znakowany aktywnym ^{225}Ac -DOTA-2Rs15d, który z powodzeniem może być stosowany w terapii nowotworów małych, w postaci pojedynczych komórek, we wczesnym stadium (etapie) rozwoju oraz tych komórek nowotworowych, które są odporne nawet na celowaną radioimmunoterapię z zastosowaniem emiterów cząstek β^- . Eksperymenty na myszach wykazały, że może to być kolejny preparat dobrze rokujący na zakwalifikowanie do badań klinicznych na pacjentach.

Wyniki badań naukowych dra Marka Pruszyńskiego przedstawione w cyklu habilitacyjnym są bardzo interesujące, nowatorskie i powinny być w dalszym ciągu kontynuowane, ponieważ dotyczą ważnych zagadnień współczesnej biochemii i medycyny nuklearnej, związanych z poszukiwaniem nowej generacji radiofarmaceutyków, stosowanych zarówno w diagnostyce, jak również terapii nowotworowej na wczesnym etapie wykrywania choroby. Jest to najważniejsze wyzwanie współczesnej medycyny spersonalizowanej, która wykorzystuje leki ukierunkowane na dany receptor w komórce nowotworowej.

Podsumowując wyniki osiągnięcia naukowego dra Marka Pruszyńskiego, stwierdzam, że Habilitant, jako pierwszy na świecie zsyntetyzował i przebadał nanociała znakowane radiojodem. Ponadto niektóre z otrzymanych przez Habilitanta preparatów mogą być stosowane jako radiofarmaceutyki w diagnostyce i terapii nowotworowej. Te aspekty pracy habilitacyjnej Kandydata, są nowatorskie, bardzo przyszłościowe i dostarczają najwięcej nowości naukowej. Nie mam wątpliwości, że rozprawa habilitacyjna dra Marka Pruszyńskiego wnosi znaczny wkład do naszego stanu wiedzy na temat otrzymywania nowych radiofarmaceutyków i stosowania ich w diagnostyce oraz terapii nowotworowej. Jest to wiedza trudna, gdyż wymaga dobrej znajomości biochemii, analizy biochemicznej, fizyki i chemii jądrowej oraz medycyny nuklearnej. Umiejętność powiązania zagadnień z tych dziedzin jest dodatkowym atutem Habilitanta.

Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze

Poza publikacjami wchodzącymi w skład cyklu habilitacyjnego dr Marek Pruszyński jest współautorem 23-u artykułów naukowych, które były realizowane zarówno w ramach jego pracy doktorskiej, jak również współpracy z wieloma krajowymi i zagranicznymi zespołami naukowymi. Tematyka tych badań dotyczy otrzymywania i zastosowania membran jonoselektywnych. Po podjęciu pracy w IChTJ zajął się badaniem właściwości chemicznych astatu oraz jego zastosowaniem w medycynie nuklearnej, głównie w terapii przeciwnowotworowej. Celem tych badań było opracowanie metody znakowania biomolekuł radionuklidem ^{211}At , a otrzymane wyniki prezentował zarówno w rozprawie doktorskiej, jak również kontynuował je po obronie we współpracy z naukowcami z Polski (IFJ PAN), Rosji

(Dubna) i USA (Durham). W kolejnym okresie dr Marek Pruszyński prowadził w ramach współpracy z prof. Ondrejem Lebedą (Czechy) badania nad opracowaniem nowych sposobów otrzymywania radionuklidów diagnostycznych, takich jak ^{99m}Tc . W trakcie staży naukowych w ramach programu badawczego Marie Curie Host Fellowships for Transfer of Knowledge oraz EU COST Action BM0607 „Targeted Radionuclide Therapy” brał udział wspólnie z prof. Baumem (Niemcy) w opracowaniu unikalnego na skalę światową generatora $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ do elucji radionuklidu ^{44}Sc stosowanego do diagnostyki (głównie guzów neuroendokrynych) techniką Pozytonowej Tomografii Emisyjnej (PET).

Na szczególne podkreślenie zasługuje wyjątkowa aktywność dra Marka Pruszyńskiego w pozyskiwaniu środków finansowych (granty i projekty naukowe) do prowadzenia badań naukowych, która świadczy o dużej samodzielności Habilitanta. Ponadto Kandydat uczestniczył w licznych stażach i kursach naukowych organizowanych przez uznanych na arenie międzynarodowej specjalistów z biochemii, chemii jądrowej i medycyny nuklearnej.

Wszystkie wymienione wyżej fakty, jak również szeroka współpraca naukowa z licznymi instytucjami badawczymi krajowymi i zagranicznymi, wskazują na istotną aktywność naukową dra Marka Pruszyńskiego.

Podsumowanie

Najbardziej istotnymi elementami decydującymi o naukowej wartości i oryginalności przedstawionej do recenzji rozprawy habilitacyjnej (osiągnięcia naukowego i istotnej aktywności naukowej) są pionierskie i nowatorskie badania dotyczące projektowania, otrzymywania i charakterystyki fizykochemicznej nowych radiofarmaceutyków do diagnostyki i terapii nowotworowej z nadekspresją receptora HER2.

Dr Marek Pruszyński jest już dojrzałym, samodzielnie myślącym i bardzo pracowitym naukowcem o istotnym dorobku badawczym i dobrych perspektywach na przyszłość. Jego osiągnięcia naukowe, przedstawione w pracy habilitacyjnej, dotyczące otrzymywania i charakterystyki nowych radiofarmaceutyków, są znacznym wkładem do rozwoju chemii, biochemii i rozwijającej się obecnie nowoczesnej medycyny nuklearnej, jaką jest medycyna spersonalizowana. Bardzo pozytywnie oceniam także aktywność naukową Kandydata w zakresie nie wchodzącym w skład pracy habilitacyjnej: jego sumaryczny dorobek publikacyjny, aktywność organizacyjną i dydaktyczną oraz współpracę z wieloma instytucjami badawczymi. Ponadto jego osiągnięcia i umiejętności naukowe stanowią bardzo dobrą podstawę do dalszych badań oraz stworzenia własnej grupy badawczej w Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej.

W mojej ocenie, zarówno wysoka ocena pracy habilitacyjnej, jak i bardzo pozytywna ocena ogólnej aktywności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej dra Marka Pruszyńskiego upoważnia mnie do stwierdzenia, że spełnia On wszystkie warunki stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego, sformułowane w ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65 poz. 595, z p.zm. Dz.U. z 2016 r. poz. 882 i 1311 oraz Dz.U. z 2017 r. poz.859).

Wnoszę zatem do Rady Naukowej Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie wniosek o dopuszczenie dra Marka Pruszyńskiego do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

B. Skłodowska