

Prof. dr hab. Jan Czesław Dobrowolski
ul. Mickiewicza 65 m 1
01-625 Warszawa

Warszawa, 22 stycznia 2019 r.

Instytut Chemii i Techniki Jądrowej
ul. Dorodna 16
03-196 Warszawa

Narodowy Instytut Leków
ul. Chełmska 30/34
00-725 Warszawa

Na podstawie pisma Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów z 6 grudnia 2018 r. (Nr BCK-V-L-8659/18) niniejszym przedstawiam moją recenzję:

Recenzja dorobku i aktywności naukowej Pana Doktora Marka Pruszyńskiego z Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej, ubiegającego się o nadanie Mu stopnia doktora habilitowanego nauk chemicznych na podstawie monotematycznego cyklu publikacji pod wspólnym tytułem "Projektowanie, otrzymywanie i charakterystyka nowych radiofarmaceutyków molekularnych do diagnostyki i terapii nowotworów z nadekspresją receptora HER2".

Rozdział 3. ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *"Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce"* (DzU RP Poz. 1668) wskazuje, że stopień doktora habilitowanego chemii można nadać osobie ze stopniem doktora o znaczących osiągnięciach rozwijających (pod)dyscyplinę. Osiągnięcia te mogą być ujęte w cykl spójnych tematycznie recenzowanych artykułów naukowych. Ponadto osoba ta musi wykazać się niewątpliwą aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednym ośrodku naukowym w szczególności zagranicznym.

Poniżej wykażę, że Pan Dr Marek Pruszyński spełnia z nawiązką wymagania ustawy. Zacznę od elementów nie wymagających dyskusji, a w drugiej części uzasadnię, że Jego prace istotnie rozwinęły pewien aspekt badań radiofarmaceutycznych.

Pan Marek Pruszyński uzyskał stopień doktora nauk chemicznych z wyróżnieniem 25 kwietnia 2008 r. w Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej na podstawie rozprawy p.t.: *"Kompleksy ²¹¹At jako prekursorzy radiofarmaceutyków"*. Promotorem rozprawy był Pan Prof. dr hab. Aleksander Bilewicz. Warto dodać, że w 2002 r. obronił z wyróżnieniem pracę magisterską na Wydziale Biologiczno-Chemicznym Uniwersytetu w Białymstoku. Praca ta poświęcona oznaczeniom L-DOPA miała także wyraźny rys farmaceutyczny.

Dr Marek Pruszyński pracuje w Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej od 2002 r. kolejno na stanowiskach chemika i asystenta. Obecnie pracuje na stanowiskach adiunkta zarówno w IChTJ (od 1 lipca 2008 r.) jak i na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego (od 3 września 2018 r.). W latach 2010-2013 odbył trzyletni staż podoktorski w Duke University Medical Center, Durham, USA. Jest autorem 20 publikacji w uznanych, recenzowanych czasopismach naukowych, w których ma afiliację IChTJ oraz DUMC. Jego prace mają ok. 300 cytowań po wyłączeniu cytowań własnych, a indeks Hirscha Jego artykułów, w zależności od źródła analiz, wynosi od 8 do 10. Był autorem lub współautorem 72 prezentacji na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych. W latach 2014-2018 był kierownikiem projektu NCN SONATA 5, a

w latach 2009-2011 był kierownikiem projektu NCBIR. Wreszcie w latach 2006-2008 był autorem i wykonawcą grantu promotorskiego. Ponadto pełnił rolę wykonawcy w sześciu innych projektach w tym dwóch w USA. Dodajmy jeszcze, że odbywał staże naukowe w Instytucie Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk, (Kraków, 2x1 tydz.); Institute for Transuranium Elements, Joint Research Centre, (Karlsruhe, 2x1 tydz.); Zjednoczonym Instytucie Badań Jądrowych, (Dubna 2 x 2 mieś.); Nuclear Physics Institute of the CAS, (Řež k. Pragi, 2 tyg. + 4 mieś.); Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg Universität, (Moguncja, 2 mieś.+4 mieś.); Department of Radiology, Duke University Medical Center, (Durham, pół roku stypendium Fulbrighta oprócz 3. lat stażu postdoktorskiego); The Institute of Cancer Research, (Londyn, 1 mieś.); In Vivo Cellular and Molecular Imaging Laboratory, Vrije Universiteit Brussel (3 x 2 tyg.). To wszystko jednoznacznie pokazuje, że Dr Marek Pruszyński spełnia pierwszą część wymagań ustawy tj. wykazuje się znaczną aktywnością naukową realizowaną w ośrodkach polskich i zagranicznych.

Przedstawię teraz argumenty przekonujące mnie, że cykl publikacji pod wspólnym tytułem "*Projektowanie, otrzymywanie i charakterystyka nowych radiofarmaceutyków molekularnych do diagnostyki i terapii nowotworów z nadekspresją receptora HER2*", stanowi znaczące osiągnięcie rozwijające pewien aspekt badań radiofarmaceutycznych.

W mojej opinii pole aktywności naukowej Dra Pruszyńskiego, radiofarmacja, jest nadzieją polskiej farmacji. Od połowy XX w. wprowadzono tylko 5 oryginalnie polskich leków, z których najnowszy zarejestrowano prawie 30 lat temu: *Todralazine* 1964 r.; *Gapicomine* 1974 r., *Proxibarbitol* 1956 r., *Nitracrine* 1970 r. i *Denotivir* 1990 r. Przed polskimi twórcami oryginalnych substancji czynnych, takich jak np. *Bifalina* zespołu prof. Andrzeja Lipkowskiego, 260 razy silniej hamująca ból niż morfina, piętrzą się trudności nie do pokonania. Aktualny średni koszt rejestracji leku szacowany jest na 0,5 mld \$. Na tym tle osiągnięcia polskiej radiofarmacji są wybitne. W szczególności Ośrodek Radioizotopów POLATOM osiągnął pozycję światową. Zarejestrował *Tektrotyd* - radiofarmaceutyk zawierający ^{99m}Tc do diagnostyki guzów neuroendokrynnych - jako substancję o ugruntowanym zastosowaniu medycznym "ang. *well-established-use*". Produkuje preparaty do znakowania radionuklidem ^{68}Ga takie jak DOTA-TATE czy PSMA-11 do diagnostyki PET. Ścisła współpraca zespołów IChTJ i POLATOMU toruje drogę młodym naukowcom do zastosowania innowacyjnych substancji w programach naukowych i w eksperymentach medycznych. W perspektywie nawet rejestracja nowego oryginalnie polskiego radiofarmaceutyku wygląda realnie.

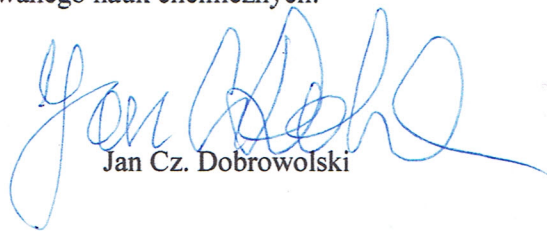
Cel badań Dr Pruszyński wybrał doskonale. Synteza i charakterystyka nowych radiofarmaceutyków do diagnozy i terapii nowotworów z nadekspresją receptora HER2 jest w centrum uwagi farmacji onkologicznej. Nadekspresja HER2 występuje m.in. w 15-20% raka piersi, 15-20% raka żołądka i 5% raka jelita grubego. W USA rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem, natomiast rak jelita jest diagnozowany jako 4. najczęstszy typ raka. Każdy z nich jest odpowiedzialny za ok. 10% zgonów na choroby onkologiczne w USA. Habilitant wykorzystał zdolność wiązania się przeciwciał monoklonalnych (mAb) takich jak *Trastuzumab* do HER2, aby selektywnie doprowadzać do komórek rakowych radioizotopy zarówno diagnostyczne jak i terapeutyczne. W ten sposób zdolność mAb może być wykorzystane teranostycznie.

Realizacja takiego celu wymaga posługiwania się ogromnym warsztatem badawczym obejmującym syntezę nieorganiczną (zaprojektowanie i synteza ligandu i kompleksu jonu metalu), chemię organiczną (optymalizacja łącznika pomiędzy radionuklidem a mAb), radiochemię (optymalizacja metod znakowania biomolekuł i zwiększania czystości radiochemicznej), biochemię i farmakologię (w tym optymalizacja dystrybucji radiofarmaceutyku w organizmie), badania *in vitro* (na liniach ludzkich komórek nowotworowych) i biodystrybucji narządowej *in vivo* (na modelach mysich). Dopiero taki cykl badań pozwala oszacować potencjał otrzymanych radiobiokoniugatów jako leków. Dr Pruszyński osiągnął postawiony cel habilitacji. Skonstruował potencjalne radiofarmaceutyki selektywnie doprowadzające radioizotopy do komórek rakowych wykazujących nadekspresję HER2. Są to radiofarmaceutyki, które mogą służyć diagnostyce, jak i takie, które mogą działać terapeutycznie. Dlatego sądzę, że rezultaty opisane w publikacjach habilitacyjnych Dra Marka Pruszyńskiego są dla radiofarmacji znaczące.

Wiadomo, że obecność D-aminokwasów w peptydach zmniejsza ich enzymatyczny rozkład w organizmie. Zespół prof. Zalutskyego w Duke University Medical Center, w którym Dr Pruszyński realizował część badań z radioaktywnym jodem, stosował zamianę aminokwasów L na D znacząco zmniejszając dejodynację peptydowych grup prostetycznych. Badania Pruszyńskiego wykazały [H1], że jest to też znakomita metoda doprowadzenia radioaktywnego jodu do receptorów HER2. Związanie ^{131}I z nanociałem 5F7GGC poprzez grupę prostetyczną [^{131}I]IB-Mal-D-GEEEEK skuteczniej dostarcza radioizotop do nowotworów z nadekspresją HER2 niż dotychczas znane metody alternatywne. W kolejnych badaniach dowiódł on [H2], że zastosowanie prostej, niepeptydowej, grupy prostetycznej SGMIB do połączenia ^{131}I z nanociałem 5F7GGC zwiększa znacznie kumulację radiobiokoniugatów w ludzkich komórkach BT474M1 raka piersi i świetnie nadaje się do obrazowania zmian chorobowych. W następnej pracy Pruszyński radiojodował *Trastuzumab* [H3] za pomocą zsyntezowanej przez siebie nowej grupy prostetycznej NHS- ^{131}I IB-D-EEEG znów zawierającej D-aminokwasy. Wydajność radiojodowania okazała się mniejsza niż w wypadku [^{131}I]IB-Mal-D-GEEEEK, lecz proporcja kumulacji radioizotopu w tkance rakowej i normalnej pozostała równie korzystna. Cała procedura była jednak prostsza, a jej czas krótszy. Ma to kluczowe znaczenie dla klinicznego zastosowania krótkożyciowych izotopów ^{123}I i ^{211}At . Wreszcie w pracy opublikowanej w zeszłym roku [H4], Dr Pruszyński zsyntezował jeszcze inną grupę prostetyczną [^{131}I]IB-Mal-D-GDDDK do radiojodowania nanociała 5F7GGC. Dzięki niej osiągnął lepszą retencję w guzie, minimalną dehalogenację i niski wychwyty w tkankach zdrowych. We wszystkich powyższych pracach problemem było pozostawianie radioizotopu w tkankach nerek. Była to trudność stale deklarowana jako ta, którą należy pokonać w dalszych pracach Autora. W ostatnim z przedstawionych artykułów, również opublikowanym w zeszłym roku [H5], celem było doprowadzenie radioizotopu ^{225}Ac do receptorów HER2 w terapii cząstkami α . W literaturze przedmiotu jest to pierwszy przykład skutecznego znakowania nanociała emitерem α . Tu był przydatny warsztat radiochemiczny doskonalony w pracach nad radiobiokoniugatem peptydu z ligandem DOTA znakowanych radionuklidem ^{44}Sc . Stosując radiobiokoniugat ^{225}Ac -DOTA z nanociałem Habilitant osiągnął doskonałe powinowactwo wobec HER2 i małe wobec guzów nie wykazujących nadekspresji HER2. Co więcej, rozwiązał zagadnienie retencji radioizotopu w nerkach podając równocześnie *Gelofusine* - modyfikowaną żelatynę zastępującą osocze krwi.

W wypadku habilitacji prowadzi się skrupulatne statystyki liczby prac, współautorów, cytowań, *impaktów* i *hirszów*. Te dobrze świadczą o Habilitancie. Zgodne deklaracje współautorów 5. prac rozprawy habilitacyjnej Pruszyńskiego nie pozostawiają wątpliwości. Był on ich inicjatorem, głównym autorem i autorem korespondencyjnym. To, że wybranych prac jest 5 a nie 10, jak w przypadku habilitacji fizykochemików, wynika z "oporu materii". Mówi się, że matematyk potrzebuje do pracy kartkę, ołówek i kosz. Radiofarmaceutycie potrzebne jest jakieś źródło otrzymywania radioizotopów (np. reaktor jądrowy lub cyklotron), laboratoria chemii nieorganicznej, organicznej i radioizotopów, laboratoria biochemiczne, linie komórkowe, zwierzętarnia i wiele koszy na odpady z każdego z tych laboratoriów. Dlatego ci pierwsi często publikują sami, a radiofarmaceutyci muszą pracować w dużych zespołach badawczych. Utalentowanego radiofarmaceutę ogranicza też każde z ogniw, które może zawieść. Publikacji przedstawionych przez Dra Pruszyńskiego jest mniej również dlatego, że Habilitant nie uległ pokusie włączenia do rozprawy prac A4, A6 i A13, choć opracował ich koncepcję, wykonał znaczną część badań, a swój udział oszacował na powyżej 60%. Prace te mają odpowiednio 42, 36 i 3 niezależne cytowania, lecz nie dotyczą receptora HER2. Demonstrują "jedynie" jego warsztat radiochemiczny. Jest nim uzyskanie izotopu ^{44}Sc z generatora $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, otrzymanie koniugatu peptydu z ligandem DOTA kompleksującym ^{44}Sc oraz określenie stabilności *in vivo* radiofarmaceutycznego prekursora ^{211}At . Umiejętności te Dr Pruszyński wykorzystał w pracy H5.

Podsumowując moją recenzję dorobku i aktywności naukowej Pana Doktora Marka Pruszyńskiego i biorąc pod uwagę wymagania ustawy z dnia 14 marca 2003 r. "o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki" (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) i ustawy z dnia 3 lipca "Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce" (Dz.U. 2018 poz. 1669) stwierdzam, że Dr Marek Pruszyński wykazuje znakomitą aktywność naukową realizowaną w ośrodkach polskich i zagranicznych, a cykl Jego publikacji pod tytułem "Projektowanie, otrzymywanie i charakterystyka nowych radiofarmaceutyków molekularnych do diagnostyki i terapii nowotworów z nadekspresją receptora HER2", stanowi znaczące osiągnięcie rozwijające badania radiofarmaceutyczne. W moim głębokim przekonaniu spełnia On wymagania wyżej wymienionych ustaw i zasługuje na nadanie Mu stopnia doktora habilitowanego nauk chemicznych.



Jan Cz. Dobrowolski