



Prof. Henryk KOZŁOWSKI, CSci. CChem., FRSC, członek rzeczywisty PAN

Wydział Chemii UWr

ul. F. Joliot-Curie 14

50-383 Wrocław

tel., fax +48-71-3757251

e-mail : henryk.kozlowski@chem.uni.wroc.pl

Wrocław, 08.02.2019 r.

**OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO: "PROJEKTOWANIE, OTRZYMYWANIE
I CHARAKTERYSTYKA NOWYCH RADIOFARMACEUTYKÓW
MOLEKULARNYCH DO DIAGNOSTYKI I TERAPII NOWOTWORÓW Z
NADEKSPRESJĄ RECEPTORA HER2" ORAZ DOROBKU DR MARKA
PRUSZYŃSKIEGO KANDYDATA DO STOPNIA DOKTORA HABILITOWANEGO**

Zainteresowania naukowo-badawcze dr Pruszyńskiego w ostatnich latach dotyczyły projektowania i syntezy nowych radiofarmaceutyków, które potencjalnie można wykorzystać do diagnostyki i terapii nowotworów. Badania przedstawione w publikacjach załączonych jako osiągnięcie dotyczyły głównie optymalizacji otrzymywania radiofarmaceutyków poprzez przyłączanie radionuklidów do biomolekuł, tak by nie zmieniły one swoich właściwości biologicznych. Ważnym celem w projektowaniu i opracowaniu syntezy było również uzyskiwanie finalnego produktu o bardzo wysokiej czystości radiochemicznej, zdolnego do gromadzenia się głównie w tkance nowotworowej.

Badania, które dr Pruszyński przedstawił jako osiągnięcie habilitacyjne autor rozpoczął w czasie stażu podoktorskiego w Duke University Medical Center w Durham USA.

Cykl publikacji wchodzących w skład przedstawionego osiągnięcia naukowego składa się z pięciu prac wieloautorskich. W dwóch z nich dr Pruszyński jest autorem korespondencyjnym. Habilitant bardzo wysoko ocenia swoje udziały w poszczególnych pracach, co przy tak dużej ilości autorów jest dość niezwykle, ale nie rozumiem udziałów procentowych w badaniach naukowych (ściślych lub nauk o życiu) więc nie będę rozważał dalej problemu udziałów poszczególnych autorów. Szkoda, że w pracach wykonanych w kraju w ramach projektu NCN sprawa współautorów nie jest bardziej klarowna.



Głównym celem badawczym w prezentowanych pracach było znalezienie radiofarmaceutyków molekularnych, których można by użyć do diagnostyki lub terapii nowotworów o wysokiej selektywności. Cel bardzo ważny i bardzo trudny do osiągnięcia. Jako cel biologiczny wybrano receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2, HER2, który jest receptorem kinazy tyrozynowej. Nadekspresja receptora HER2 związana jest z wieloma nowotworami i powoduje bardzo poważne problemy w leczeniu. Nowotwory z nadekspresją HER2 są bardziej odporne na różne terapie. Jako cząsteczki celujące w receptor HER2 wybrano przeciwciało monoklonalne oraz dwa rodzaje nanociał, a jako radionuklidy dwa izotopy jodu, ^{125}I i ^{131}I , i emitujący cząstki α izotop aktynu ^{225}Ac .

Pierwszym i chyba najtrudniejszym etapem osiągnięcia celu było opracowanie, co w lecznictwie jest ważne, metody przyłączenia radionuklidów do biomolekuł tak by nie zmienić oddziaływania z receptorem. Ważnym również było to, żeby radiofarmaceutyk gromadził się głównie w guzie nowotworowym. Dalsze badania *in vitro* i *in vivo* miały wykazać przydatność nowych radiofarmaceutyków w diagnostyce i leczeniu nowotworów.

Ciekawym pomysłem było wykorzystanie nanociał zwanych też przeciwciałami jednodomenowymi. Te fragmenty przeciwciał mogą zachowywać pełną funkcjonalność całego przeciwciała. Nanociała mają kilka ważnych zalet, są mniejsze więc łatwiej penetrują komórki, mają lepszą farmakokinetkę, no i co jest bardzo ważne w lecznictwie, są stosunkowo tanie.

Dobór radionuklidów też jest ciekawy, izotopy jodu można wykorzystać w metodach diagnostycznych takich jak SPECT czy PET oraz w terapii (β , elektrony Auger'a). Izotop ^{225}Ac emitujący cząstki α ma spory potencjał w celowanej terapii radionuklidowej.

Podsumowując myślę, że cel prac prezentowanych w publikacjach „habilitacyjnych” jest aktualny, ambitny i ważny dla rozwoju diagnostyki i terapii nowotworów.

Bardzo ciekawe badania przeprowadzono dla nanociała 5F7GGC. Poszukiwania grupy prostetycznej dla radionuklidu jodu wyraźnie pokazują na dużą znajomość problemu przez habilitanta. Kumulacja radionuklidu w komórkach nowotworowych, retencję w nerkach pozwoliły dr Pruszyńskiemu na znalezienie bardzo efektywnej grupy prostetycznej z dużymi szansami na zastosowanie w klinice. Badania są przeprowadzone bardzo solidnie, co



pozwoiliło habilitantowi na określenie „przydatności” wielu grup prostetycznych w diagnostyce i terapii radionuklidami jodu.

Bardzo ciekawym pomysłem był również zastosowanie ^{225}Ac , α emitera, bardzo skutecznego radionuklidu potencjalnie dobrego kandydata na terapeutyk małych guzów. Otrzymane wyniki nastrajają optymistycznie i jest duża szansa na zastosowanie otrzymanego preparatu w klinice. Według mojej oceny osiągnięcie przedstawione przez dr Pruszyńskiego w pracach H1-H5 spełnia warunki stawiane dla otrzymania stopnia doktora habilitowanego.

Pozostały dorobek publikacyjny może nie jest imponujący, ale jest solidny. Przygoda dr Pruszyńskiego z radionuklidami rozpoczęła się na poważnie po rozpoczęciu pracy w zespole prof. Bilewicza. Do interesujących prac można niewątpliwie zaliczyć prace z astatem 211 czy skandem 44. W czasie wykonywania tych badań dr Pruszyński rozpoczął owocną współpracę ze ośrodkami zagranicznymi m.in. z Dubną, Durham, Czechami, Bad-Berka. Myślę, że przyznanie stopnia doktora habilitowanego dr Pruszyńskiemu jest uzasadnione.

Prof. dr hab. Henryk Kozłowski