

BÍRÁLÓI VÉLEMÉNY

Dr. Baranyai Zsolt

„Az orvosi képzésben használt ritkaföldfém(III) és gallium(III)-triaz- és -tetraazapolikarboxilát komplexek oldategyensúlyi és kinetikai sajátságai és szerkezete” című

MTA Doktori értekezéséről

Bizottsági tag: Dr. Kaizer József, az MTA Doktora

Az utóbbi évek egyik legdinamikusabban fejlődő területe a bioszervetlen kémia, amely a fémionoknak az élő szervezetekben betöltött szerepét kívánja feltérképezni, többnyire indirekt módon, modellvegyületek felhasználásán keresztül. Egyes átmeneti fémionok élettani szerepének vizsgálati eredményei mellett felmerült a komplex vegyületek gyakorlati, orvosi-biológiai alkalmazásának lehetősége is. A Nukleáris Medicina fejlődésével előtérbe kerültek egyes ritkaföldfémek, amelyeket kedvező mágneses és optikai tulajdonságaik, valamint radioaktív izotópjaik alkalmas sugárzása alapján előszeretettel alkalmaznak a klinikai gyakorlatban. A ritkaföldfém(III)-komplexek orvos-diagnosztikai alkalmazásának főbb területei a Mágneses Rezonanciás Képzés (MRI), a Komputertomográfia (CT), a pozitron emissziós tomográfia (PET). Emellett több radioaktív ritkaföldfém(III)-izotóp komplexét használják radio-diagnosztikumként (RDx), valamint egyes daganatos betegségek radio-terápiás (RTx) kezelésében. Az utóbbi évek egyik ígéretes eredménye, hogy egyes ritkaföldfém(III)-komplexek szimultán is alkalmazhatóak két eltérő képzési eljárásban (pl MRI-CT, MRI-PET). A ritkaföldfém(III)-ionok azonban toxikusak, ezért klinikai vizsgálatokban és terápiás kezeléseknél való *in vivo* alkalmazásuk csak termodinamikailag stabilis és kinetikailag inert komplexek formájában lehetséges. Ezen szempontok figyelembevételével különösen fontos, amióta kimutattak egy új, a súlyos vesebetegség esetében előforduló betegséget (Nefrogén Szisztémás Fibrosis - NSF), amit a Gd(III)-tartalmú kontrasztanyag használatával hoztak kapcsolatba. A Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszékén már évtizedek óta folynak kutatások a ritkaföldfém-komplexek hatékony orvosi-biológiai felhasználását megcélózva. A tanszéken végzett kutatások mind hazai, mind nemzetközi viszonylatban nagyban hozzájárultak a terület fejlődéséhez, amit a számos szabadalom és a nemzetközileg kimagaslónak tekinthető folyóiratokban megjelent nagyszámú közlemények is alátámasztanak. Baranyai Zsolt MTA doktori értekezése ehhez a fontos kutatási területhez kapcsolódik. A Tanszék eredményei több MTA doktori munka alapját képezték, ezért fontos megjegyezni, hogy Baranyai Zsolt doktori értekezésben összefoglalt eredmények nincsenek átfedésben a korábbi Doktori munkákhoz

felhasználtakkal, a kutatási terület mind témájában, mind tematikájában élesen elkülönül a korábbi munkáktól.

Az értekezés 35 közleményen alapul, amelyek közül az első 2008-ban, míg az utolsó 2022-ben jelent meg. Dicséretes, hogy ez az aránylag rövid időintervallum elegendőnek bizonyult annyi eredmény elérésére, amennyi lehetővé tette ennek az értekezésnek a megírását. Kiemelném, hogy a közlemények szinte egytől-egyig a tématerület jelentős ismeretségi folyóirataiban jelentek meg: 21 D1, 10 Q1 és 3 Q2 besorolású, amelyek kumulatív hatástényezője 179,21 és a független hivatkozások száma 544. A felsorolt közleményekben Baranyai Zsolt többnyire első (7), illetve levelező (19) szerzőként szerepel. Az eredmények 6 könyvfejezet, 5 szabadalom és 10 nemzetközi előadás alapját is képezték. A dolgozatban 36 további közlemény is fel lett tüntetve, amelyek nem képezik az értekezés alapját, de mindenképpen informatív a jelölt kimagasló tudományos tevékenységére és a témában való jártasságára nézve. Ezek szintén a tématerület kiemelkedő folyóirataiban jelentek meg: 16 D1, 14 Q1, 4 Q2 és 1 Q3 besorolású, amelyek kumulatív hatástényezője 160,03 és a független hivatkozások száma 448. Ezek között 5 első és 8 levelező szerzős közlemény szerepel.

A disszertáció megfelel az MTA Doktori értekezés formai követelményeinek; szerkesztése jól áttekinthető, felépítése logikus, apróbb, figyelmetlenségből eredő hiba csak elvétve fordul elő. A kémiai elnevezések és képletek helyes írásmódja dicséretes. Az értekezés 160 oldal terjedelmű, 331 irodalmi hivatkozással, 10 oldalas összefoglalással, 8 fő tézisponttal, 35 tézisekhez tartozó közlemények felsorolásával. Az értekezés esztétikus kivitelezésű, a táblázatok jól áttekinthetők, és az ábrák is szépen kivitelezettek. A 25 táblázat és 54 ábra jelzi, hogy a jelölt óriási munkát végzett.

Az értekezés tematikáját tekintve négy jól elkülöníthető kutatási terület eredményeire épül, nevezetesen: 1) a hét klinikai gyakorlatban használt MRI kontrasztanyag fizikai-kémiai sajátosságainak (stabilitási állandók, disszociációjuk kinetikája) vizsgálata fiziológiához közeli körülmények között (**5 publikáció; IF: 22,21; 2 D1, 3 Q1, 1 első + 3 levelező szerzős, 123 hivatkozás**); 2) új triaza- és tetraaza-polikarboxilát ligandumok tervezése és előállítása, amelyek Gd(III)-komplexei előnyösebb fizikai-kémiai sajátosságokkal rendelkeznek, mint a jelenleg klinikai gyakorlatban alkalmazott komplexek (**15 publikáció; IF: 71,25; 9 D1, 5 Q1, 1 Q2, 5 első + 4 levelező szerzős, 279 hivatkozás**); 3) új típusú, az eddigiektől eltérő elven működő, nagy relaxivitású Gd(III)-komplexek tervezése és előállítása, amelyek az oldószer, illetve szöveti vízprotonokra gyakorolt relaxációs sebességnövelő hatásukat a Gd(III)-ionhoz koordinált funkciós csoporton található proton/ok cserefolyamatain keresztül fejtik ki (**7**

publikáció, IF: 43,24; 5 D1, 1 Q1, 1 Q2; 7 levelező szerzős, 32 Hivatkozás); 4) új típusú radio-diagnosztikai (RDx) és radio-terápiás (RTx) készítményként alkalmazható stabilis és inert aminopolikarboxilát ligandumokkal képződő Ga(III)- és Sc(III)-komplexek fizikai-kémiai tulajdonságainak vizsgálatával kapcsolatos kutatási eredmények bemutatása (8 publikáció, IF: 42.515; 5 D1, 1 Q1, 1 Q2; 1 első + 5 levelező szerzős, 110 Hivatkozás). A tudományometriai adatokat tekintve megállapítható, hogy Baranyai Zsolt mind a négy területen színvonalas munkát végzett, amit a nagyszámú D 1 besorolású közlemények (21) és a rájuk érkezett hivatkozások nagy száma is jól jelez. A közlemények többsége a terület legnívósabb folyóirataiban jelent meg, mint például *Angew. Chem. Int. Ed.; Chemistry – A European Journal; Chem. Comm.; Chemical Science; Inorganic Chemistry*. Ez már önmagában előrevetíti, hogy az eredmények kiemelkedőek és a benyújtott közlemények komoly szakmai megmérettetésen, bírálatokon estek át.

A dolgozat három oldalas bevezetése célkitűzésnek is tekinthető, amely rész érthetően és világosan megfogalmazza a vizsgálódás tárgyát, irányát. Ezt a részt követi a 25 oldalas irodalmi áttekintés, amely rendkívül átgondoltan, logikusan egymásra épülve rendszerezi a munkájával kapcsolatos szakmai előzményeket és azokat kritikusan elemzi is. Bemutatja az MRI alkalmazhatóságát az orvosi vizsgálatok során, annak elvét és a T1, T2, CEST és „Intelligens” MRI kontrasztanyagokkal szemben támasztott követelményeket, valamint a kereskedelmi forgalomban használt komplexeket, azok szerkezetét. Ezt követően röviden bemutatja a Nefrogén Szisztémás Fibrosis (NSF) és a Gd(III)-retenció kapcsolatát. Bemutatja és jellemzi a nukleáris medicinában RDx és RTx készítményekként alkalmazható Ga(III)- és Sc(III)-komplexeket. Mindezt tömören, „review”-szerűen, szinte felesleges mondatok nélkül. A jelölt szakmai jártasságát a felhasznált közlemények nagy száma is jelzi, ami meghaladja a 330-at és többségében a legrelevánsabb, legfrissebb eredményeket gyűjti össze. A célkitűzések a már korábban ismerttetett négy jól elkülöníthető kutatási területre irányulnak. A célok megfogalmazása világos, jól átgondolt. A dolgozat 4. fejezete a kísérleti körülményeket és az alkalmazott vizsgálati módszereket ismerteti. Külön kiemelendő, hogy a jelölt nagyszámú és korszerű mérési technikát (pH-potenciometria, ^1H , ^{17}O NMR relaxometria, ^1H , ^{45}Sc és ^{75}Ga NMR spektroszkópia, változtatott hőmérsékletű 1D (^1H - ^{13}C) és 2D (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HSQC és ^1H - ^{13}C HMBC) NMR spektroszkópia, kapilláris elektroforézis, radio TLC és radio HPLC módszer, X-ray) vetett be kutatásaiba és ezek eredményeit nagy biztonsággal értékelte. A korrekt kiértékelést PSEQUAD, MEDUSA és Bruker Winnmr és Topspin szoftvercsomagok felhasználásával végezte. Az Eredmények és következtetések részben, közel 90 oldalon keresztül, a négy jól elkülöníthető kutatási terület

eredményei kerültek bemutatásra. A rengeteg adat, eredmény feldolgozását, értelmezését nagyban megkönnyítette a jól átgondolt ábrák és táblázatok felvonultatása. Az eredmények többsége alapkutatójellegű, de ahogy azt a szabadalmak nagy száma is jelzi gyakorlati alkalmazással is kecsegtethetnek. Számomra az értekezés legértékesebb eredményei a teljesség igénye nélkül a következők:

- 1) Hét Gd(III)-alapú kereskedelmi MRI kontrasztanyag egyensúlyi és kinetikai sajátságainak megállapítása fiziológiához közeli feltételek mellett. Az általuk kidolgozott egyensúlyi, kinetikai és farmakokinetikai adatokra épülő ún. „nyitott két kompartmentes” modell alapján megállapítható, megbecsülhető a Gd(III)-komplex szervezetben történő disszociációjának és kiürülésének mértéke. Ezek az eredmények az NSF okának megismerése miatt fontos.
- 2) egy új két belső szférás Gd(PCTA) komplex kifejlesztése, amely hatékonysága (relaxivitása) és kinetikai inertsége felülmúlja a klinikai gyakorlatban „etalonnak” tekintett Gd(DOTA)- komplexet. Az új két belső szférás vízmolekulát tartalmazó Gd(PCTA) származék sikeres klinikai vizsgálatait és FDA általi engedélyezését követően a Guerbet és Bracco Imaging S.p.a. gyógyszervállalatok közösen, de eltérő márkanév alatt (Elucirem® - Guerbet és VUEWAY® - Bracco Imaging) 2023-ban hozzák klinikai forgalomba MRI vizsgálatokban alkalmazható kontrasztanyagként.
- 3) Az AAZTA biológiailag aktív fehérjékhez történt kapcsolásával nyert ligandum $^{68}\text{Ga(III)}$ és $^{44}\text{Sc(III)}$ izotópokkal jelzett komplexeinek preklinikai vizsgálati a Scanomed - Bracco Imaging S.p.a. közötti kutatási szerződés keretében folyamatban vannak.

Kérdéseim:

- A dolgozatban tárgyalt új típusú, az eddigiektől eltérő elven működő rendszerek (ligandumok) használhatók-e vas és mangántartalmú rendszerekre? Történtek-e már ilyen irányú kísérletek?
- Lát-e reális esélyt arra, hogy a fenti rendszerek kiválthatják a gadolinium(III) használatát?
- A dolgozatban több helyen (pl. 15, 18, 36, 37. ábra) feltüntetett röntgenszerkezetekből levont következtetések mennyire vannak

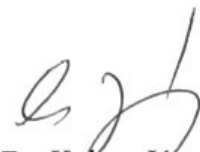
összhangban az oldatban uralkodó viszonyokkal? Milyen mérések, esetleg számítások történtek ennek eldöntésére?

- A rendelkezésre álló ismeretek birtokában, az előzetes elméleti számítások és modellezés segíthet-e, használják-e a kontrasztanyagok tervezéséhez?
- A vizsgált rendszerekben számolni kell e a szabadgyökök (rákos sejtek, oxidatív stressz) esetleges negatív hatásával? Vizsgálták-e ezt korábban?

A közel 10 oldalas Összefoglalás gyakorlatilag a tézisek felsorolását jelenti, amelynek minden pontját új tudományos eredményként fogadom el.

A felvonultatott gazdag kísérleti anyag, annak szakszerű bemutatása és értelmezése, valamint a dolgozat szép kiállítása alapján megállapítható, hogy Baranyai Zsolt doktori értekezésében foglaltak messzemenően megfelelnek az MTA doktori értekezésekkel szemben támasztott követelményeknek. Az értekezés elméleti és gyakorlati szempontból egyaránt fontos kérdésekkel foglalkozik, többnyire tekintélyes folyóiratokban megjelent közleményeken alapul, színvonalas eredményeket tartalmaz. A kutatások révén nyert ismeretek számos területen hasznosulhatnak: pl. orvosbiológiai és gyógyászati területeken. A téziseket elfogadom, az eredményeket az MTA doktora cím elnyeréséhez elegendőnek tartom, a nyilvános védésre bocsátást határozottan javaslom.

Veszprém, 2023. 11. 08.



Dr. Kaizer József
az MTA doktora