

A bírálóbizottság értékelése

A mágneses rezonanciás képalkotás orvos-diagnosztikai alkalmazása során gyakran kontrasztanyagok jelenléte szükséges az egészséges és beteg szövetek megkülönböztetéséhez. A Gd(III)-alapú kontrasztanyagok kiválóan megfelelnek erre a célra, vízprotonok longitudinális relaxációs idejének (T_1) jelentős mértékű csökkentése révén. Azonban egy 2000-ben megjelent tanulmány súlyos vesebetegek esetében ún. Nefrogén Szisztémás Fibrosis (NSF) megbetegedés előfordulásáról számolt be a Gd^{III}-komplexek, elsősorban a DTPA származékok *in vivo* alkalmazása során. Ez a megfigyelés tette elengedhetlenné az olyan kutatásokat, amelyek az orvosi képalkotásban használt fémkomplexek oldategyensúlyi és kinetikai sajátásaival, illetve szerkezetükkel foglalkoznak. Ezen a tudományterületen jelent úttörő munkát Baranyai Zsolt ritkaföldfém(III)-, gallium(III)-, és szkandium(III)-komplexek tanulmányozásával foglalkozó, és azok *in vivo* felhasználását elősegítő MTA Doktori értekezése.

Az értekezés négy nagy kutatási területet ölel át: **(i)** A klinikai gyakorlatban alkalmazott nyíltláncú és makrociklusos Gd(III)-komplexek egyensúlyi és kinetikai sajátosságainak tanulmányozása. **(ii)** Új triaza- és tetraaza-polikarboxilát ligandumok tervezése Gd(III)-komplexeik relaxációs, valamint egyensúlyi, szerkezeti, képződési- és disszociációs-kinetikai tulajdonságainak optimalizálása céljából. **(iii)** Az eddigiektől eltérő elven működő, nagy relaxivitású Gd(III)-komplexek tervezése és előállítása. **(iv)** Stabilis és inert Ga(III)- és Sc(III)-komplexek előállítása, melyek radio-diagnosztikai vizsgálatokban és radioterápiás kezelésekben is biztonságosan felhasználhatók.

Az értekezésben a fentiekhez kapcsolódóan bemutatott, és a bíráló bizottság véleménye szerint a legfontosabbnak tartott új tudományos eredmények a következők:

- A klinikai gyakorlatban alkalmazott Gd(III)-komplexek egyensúlyi és disszociáció kinetikai sajátosságainak, valamint a megfelelő ligandumok fontosabb endogén fémionokkal (Ca^{2+} , Zn^{2+} és Cu^{2+}) képzett komplexek egyensúlyi állandóinak fiziológiához közeli feltételek melletti meghatározása lehetővé tette a Gd(III)-komplexek szervezetben történő disszociációját, és felhalmozódása mértékének becslését. Megállapította, hogy a fenti Gd(III)-komplexek adszorbeálódnak a kollagén felületén.

- Az új hét- és nyolcfogú diaza-, triaza- és tetraaza-polikarboxilát ligandumokkal nagyobb stabilitású, kinetikai inertségű és lényegesen jobb relaxációs paraméterekkel rendelkező Gd(III)komplexeket állított elő, mint a jelenleg alkalmazott Gd(III)-alapú MRI kontrasztanyagok. Az új komplexek fémioncsere reakciói a makrociklusos Gd(III)-komplexeihez hasonlóan savkatalizált úton játszódhatnak le a kicserélő fémion szerepe nélkül. A két belső szférás vízmolekula gyors cserefolyamatokban vesz részt az oldószer vízmolekulákkal, azonban nem, vagy csak nagy endogén ligandum felesleg jelenlétében helyettesíthetők. Ezen komplexek közül egy Gd(PCTA) származék 2023-ban klinikai forgalomba került MRI kontrasztanyagként.

- A nyíltáncú EGTA és makrociklusos DOTA analóg ligandumok endogén és Ln^{3+} ionokkal képződő komplexeit tanulmányozva, többek között pH-érzékeny MRI kontrasztanyagok fejlesztése céljából, összefüggéseket állapított meg a ligandumok szerkezete, valamint a komplexek stabilitása, relaxációs és kinetikai sajátosságai között. Ezen vizsgálatok során olyan, nagy relaxivitású Gd(III)-komplexeket ismert fel, amelyek az oldószer, illetve szöveti vízprotonokra gyakorolt relaxációs sebességnövelő hatásukat a Gd(III)-ionhoz koordinált funkciós csoporton található protonok cserefolyamatain keresztül fejtik ki.

- Értelmezte egyes diagnosztikai (^{68}Ga , ^{44}Sc) és terápiás (^{90}Y , ^{177}Lu) radioaktív fémizotópok makrociklusos DOTA-val és származékaival víz/etanol, víz/izopropanol és víz/acetonitril elegyben lejátszódó, a vizes közeghez képest gyorsabb komplexképződési folyamatait, mint alkalmazhatóságuk alapfeltételét.

A bíráló bizottság az értekezés valamennyi tézispontja alatt felsoroltakat új tudományos eredményekként fogadta el.