

HIVATALOS BÍRÁLAT

Dr. Baranyai Zsolt

„Az orvosi képalkotásban használt ritkaföldfém(III) és gallium(III)-triaza- és -tetraaza-polikarboxilát komplexek oldategyensúlyi és kinetikai sajátosságai és szerkezete” címmel elkészített MTA doktori értekezéséről

Baranyai Zsolt MTA doktori értekezésében orvosi képalkotó diagnosztikában és célzott radioterápiában alkalmazható ritkaföldfém(III)-, gallium(III)- és scandium(III)komplexek oldategyensúlyi viselkedésére, kinetikai, relaxációs és radiokémiai tulajdonságaira, valamint oldat- és szilárdfázisú szerkezeti sajátosságaira vonatkozó kutatási eredményeit foglalta össze. Az elmúlt 15 évben kutatásait a Debreceni Egyetem korábban Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén működő méltán elismert *Ritka(föld)fém Kutatócsoport*ban és a képalkotó diagnosztikai termékek és kontrasztanyagok fejlesztésével és gyártásával foglalkozó *Bracco Imaging* olasz gyógyszervállalatnál végezte.

A klinikai gyakorlatban potenciálisan használható új fémkomplexek kifejlesztése az orvosi szervetlen kémiának az egyik legnépszerűbb és legdinamikusabban fejlődő kutatási területét jelenti, ami alapján a Jelölt témaválasztása egyértelműen korszerű és indokolt. Természetesen az új vegyületek előállítására és széles körű jellemzésére szükség van a tudományterület előrehaladásához, ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy a már ismert és törzskönyvezett gyógyszermolekulák további, korábban még nem vizsgált aspektusokból való tanulmányozása is fontos feladat a klinikai tapasztalatok mélyebb megértése miatt, főképp a mellékhatások problémáira gondolva. Az értekezésben összefoglalt eredmények alapján a Jelölt törekvései mindkét irányba mutattak. Egyrészt új triaza- és tetraaza-polikarboxilát ligandumokat tervezett és állított elő, melyek gadolínium(III)komplexei előnyösebb tulajdonságokkal bírnak, mint a klinikumban jelenleg használt kontrasztanyagok. Módosította a mezociklikus héttagú diazepángyűrűt tartalmazó AAZTA kódnevű ligandumot, hogy a származékokkal olyan stabilis és inert gallium(III)- és scandium(III)komplexeket lehessen kapni, melyek már enyhe körülmények között is gyorsan képződnek, ami a radioterápiás felhasználhatóságuk szempontjából kulcsfontosságú. Másrészt a korábbiakhoz képest a fiziológiához jóval közelebbi körülmények között jellemezte számos klinikumban használt gadolínium(III)komplex oldategyensúlyi, szerkezeti és kinetikai tulajdonságait azért, hogy közelebb kerüljön azok káros mellékhatásainak, mint a különböző emberi szervekben történő akkumulálódás és a *nefrogén szisztémás fibrosis*, megértéséhez.

Baranyai Zsolt dolgozatában összefoglalt eredményeit 35 tudományos közleményben – melyből 20 D1 rangú, összesített impakt faktoruk 179,2 – és hat könyvfejezetben

publikálta, valamint öt benyújtott szabadalmi kérelem társjogosultja. Fontos megemlítenem, hogy a Jelölt tudományos munkássága ettől gazdagabb, hiszen összesen 69 tudományos közlemény szerzője, melyekre már több mint 1000 független hivatkozás érkezett (a bíráló készítésének időpontjában). A jelölt tudánymetriai adatai messze meghaladták azokat a feltételeket a dolgozat beadásakor, amelyek a fokozatszerzés szempontjából szükségesek.

A munka túlmutat a gyakorlati indíttatású alap kutatás keretein, hiszen gyakorlatban megvalósult gyógyszerfejlesztés történt. A jelölt meghatározó szerepű közreműködésével kifejlesztett, MRI kontrasztanyagként használható bisz-hidratált gadolínium(III)-PCTA komplexet 'Gadopixelol' nemzetközi szabadalmi néven 2022-ben az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala törzskönyvezte, melyből a korábbiakhoz képest kisebb dózis is elegendő a megfelelő képalkotáshoz.

A 160 oldalas dolgozat felépítése a tudományterületen megszokott hagyományokat követi. A 3 oldalas *Bevezetés* után, a 230 szakirodalmi hivatkozás tárgyalására épülő 25 oldalnyi *Irodalmi áttekintés*ben a Jelölt bemutatta a mágneses rezonanciás képalkotásban használt kontrasztanyagok különböző típusait, a Gd(III)-komplexek alkalmazása során jelentkező mellékhatásokat és a kontrasztanyagok fejlesztésének legújabb kutatási irányait. A szakirodalom összefoglalása lényegre törő, ugyanakkor kellően olvasmányos a területen kevésbé jártas olvasók számára is. Az *Alkalmazott vizsgálati módszerek* fejezetben találjuk a ligandumok eredetével, ill. szintézisével kapcsolatos legfontosabb információkat, az oldategyensúlyi, kinetikai, relaxometriás és szerkezetvizsgálati módszerek rövid leírását, a Gd(III)-komplexek vizeletben és vérszérumban való viselkedésének tanulmányozására használt micelláris elektrokinetikus kapilláris kromatográfia bemutatását és az együttműködő partnerek által végzett radiokémiai és *in vivo* vizsgálatokat. A kísérleti technikák leírása viszonylag rövid és tömör a dolgozat terjedelmi korlátai miatt. Az értekezés legnagyobb része az *Eredmények és következtetések* fejezet, melyben összefoglalt, alaposan megtervezett kísérletekkel nyert nagyon nagy mennyiségű adatra alapozott tudományos eredmények már átestek a magas színvonalú folyóiratokban történő közlés során a szigorú bírálati folyamaton. A dolgozat a legfontosabb eredmények *Összefoglalásával*, *Az eredmények lehetséges alkalmazásaival* és az *Irodalomjegyzékkel* zárul. Az értekezésben csak elvétve találunk gépelési hibát, ezek nem okoztak nehézséget az olvasásban. A dolgozat elején lévő rövidítésjegyzék nagy segítséget jelentett, de egyes rövidítések megadása elmaradt (pl. RDx, RTx, C6-SH, DEVD, Tfb, PhDTA, QRE). Az összefoglalás tartalmazza gyakorlatilag a téziszűzetben is megfogalmazott egyébként igen nagyszámú tézispontokat. A tézispontok közül kiemelten fontosnak tartom azokat, amik a következő eredményekre vonatkoznak: a klinikumban alkalmazott Gd(III)-komplexek oldatbeli stabilitásának, endogén fémionokkal és

kismolekulákkal való kölcsönhatásának fiziológiához közeli körülmények közötti jellemzése során kapott következtetések; a protoncserén alapuló nagy relaxivitású Gd(III)-komplexek és a nukleáris medicinában használható szemi-makrociklusos komplexképzők kifejlesztése.

A dolgozat olvasása közben az alábbi kérdéseim és megjegyzéseim merültek fel:

1. Hét ismert MRI kontrasztanyagként használt Gd(III)-komplex oldategyensúlyi vizsgálatát végezték el 37°C-on, és felépítettek egy 20 komponensű, több mint 350 asszociátumot tartalmazó vérplazma modellt, a komplexek fiziológiás viszonyok közötti lehetséges disszociációjának megítélése céljából. A komplexek 350 μM koncentrációja mellett ezen jóslás alapján 2-17%-os disszociációja következhet be. Ez az intravénás adagolás során a maximális plazmakoncentrációnak felel meg? A részleges disszociáció igazolására végzett kapilláris elektroforézis (MEKC) módszert ezen körülményektől távolabbi paraméterek mellett alkalmazták, pl. 2 mM komplex-koncentráció, pH = 7,4-n inkubált mintákat használtak, de a mérést nátrium-dodecil-szulfát jelenlétében pH = 9,1-n végezték. Miért volt szükség az eltérő körülmények alkalmazására?

2. Mi az oka a ligandum törzsoldatok koncentrációjának pH-potentiometriás meghatározásánál a negyvenszeres Ca(II)-ion felesleg jelenlétének?

3. A 39. oldalon a komplexek szerkezetének meghatározásánál mit ért ebben az esetben a „komplexek dinamikájának” tanulmányozása alatt?

4. Négy Gd(III)-komplex kölcsönhatását vizsgálták az intersticiális kompartmentben lévő kollagénnel ultraszűrés és dialízis technikákkal. A kollagénen történő adszorpció folyamatokra meghatározott fizikai-kémiai paraméterek hogyan viszonyulnak más gyógyszerek, ill. endogén vegyületek megkötődéséhez? Milyen erősségű kölcsönhatást jelentenek ezek az értékek?

5. A La(III)-, Nd(III)- és Gd(III)-ionok AAZTA komplexeinél a röntgendiffrakciós analízis alapján szilárd fázisban dimerek vannak jelen. A megadott képződési állandók csak monomerekre vonatkoznak. A vizes oldatokban egyértelműen csak monomer komplexek vannak jelen? Hogyan igazolták ezt?

6. Az új, sikeresen klinikai alkalmazásba vitt két belső szférás Gd(PCTA) származék fizikai-kémiai tulajdonságai sokkal jobbak, mint a „gold standard” Gd(DOTA) komplexé. A dolgozatban nem kerültek bemutatásra ezek a tulajdonságok. Mik azok a paraméterek, amik a komplex sikeréhez hozzájárultak? A kisebb dózisban való alkalmazhatóság pontosan mit jelent?

7. A 63. oldalon szereplő $[\text{Cu}_2(\text{EBTA})(\text{H}_2\text{O})_3]_2$ szerkezetét röntgendiffrakciós módszerrel igazolták, a Cu_2L típusú komplexek képződésére vonatkozó egyensúlyi állandót

pH-potenciometriás módszerrel határozták meg. A vizes oldatban való jelenlét igazolásánál nem lett volna tanácsos egyéb módszer pl. ESR spektroszkópia vagy ESI-MS alkalmazása?

8. Az értekezésben többféle és nagyszámú NMR spektroszkópiás mérésről esik szó, ennek ellenére a dolgozatban csak elvétve találunk NMR spektrumokat. Pl. a 68-69. oldalakon tárgyalt Ln(BPyGTA) és Ln(EDTA) analóg szerkezetű komplexek NMR spektrumainak elemzéséről hosszasan esik szó, ami reprezentatív NMR spektrumok bemutatása nélkül az érthetőséget igencsak megnehezíti.

9. A fémkomplexek stabilitásának összehasonlítására leginkább a $\lg K(ML)$ képződési állandókat használta (pl. 13. táblázat adatainak elemzésekor). Ugyanakkor a ligandumok eltérő bázicitása, ill. protonálódási állandóinak száma és a fémionok eltérő hidrolízise miatt adott körülményekre számított látszólagos állandók vagy pM értékek összehasonlítása jobb lett volna.

10. A Ga(III)-komplexeknek gyakran van citotoxikus hatása, amit onkoterápiás céllal ki is használnak. A dolgozatban tárgyalt potenciálisan radiodiagnosztikumként használható komplexeknek ismert-e a toxicitása?

11. A c(RGDfK)-peptidhez konjugált ligandum ill. fémkomplex befolyásolja-e a peptid-integrin kölcsönhatást?

12. Véleménye szerint képesek lesznek-e a mangán- vagy vaskomplexek kiváltani a jövőben a gadolíniumkomplexek használatát biztonságosabb kontrasztanyagként?

Összefoglalva az értekezésről kialakított véleményemet, úgy gondolom, hogy a Jelölt dolgozatával és tudományos munkásságával bizonyította, hogy az MTA doktori fokozat odaítéléséhez szükséges feltételeket teljesítette. A tézispontokban foglaltakat új tudományos eredményként elfogadom és a doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak tartom, sikeres védés esetén az MTA Doktora cím odaítélését messzemenően támogatom.

Szeged, 2023. szeptember 23.

Enyedy Éva Anna
Dr. Enyedy Éva Anna

egyetemi docens, a MTA doktora
SZTE, TTIK, Molekuláris és Analitikai
Kémiai Tanszék