

Sosnowiec, dnia 31.01.2021 r.

Zakład Farmacji Aptecznej

Wydział Farmaceutyczny
z Oddziałem Medycyny
Laboratoryjnej w Sosnowcu

ul. Kasztanowa 3
41-205 Sosnowiec
www.sum.edu.pl

KIEROWNIK ZAKŁADU
prof. dr hab. n. farm.
Paweł Olczyk
tel. (+48 32) 269 98 39
polczyk@sum.edu.pl

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 269 98 39
tel.: (+48 32) 269 98 31
fax: (+48 32) 269 98 39
farmacja_apteczna@sum.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej p.t.: „Ocena aktywności przeciwnowotworowej półstałych formułacji z Trichostatyną A”, wykonanej przez Panią mgr farm. Agnieszkę Chodkowską, pod kierunkiem Pana prof. dr hab. n. farm. Macieja Małeckiego.

Rzeczpospolita Polska, zgodnie z raportem „Health at a Glance” z roku 2019, reprezentuje społeczeństwo o względnie niskiej zachorowalności na około 100 chorób, określonych przez Międzynarodową Statystyczną Klasyfikację Chorób i Problemów Zdrowotnych mianem nowotworów złośliwych. Liczba jednak przypadków śmiertelnych, uwarunkowanych nowotworami złośliwymi, przekraczająca 250 przypadków na 100 tysięcy osób, w Rzeczpospolitej Polskiej istotnie przekracza analogiczną wartość średnią, odnotowywaną w państwach przynależnych do OECD. Zważywszy zaś stale wzrastającą liczbę chorych, co roku zapadających na nowotwory złośliwe w Polsce (2010 ~ 140 tys. przypadków, a w 2020 ~ 140 tys. przypadków), naczelnym celem przyświecającym Narodowej Strategii Onkologicznej, zaplanowanej na lata 2020-2030, jest osiągnięcie wzrostu liczby chorych przeżywających 5 lat po ukończeniu przez chorego terapii onkologicznej, głównie w oparciu o realizację zadań z zakresu profilaktyki i edukacji. Realizacja jednak wspomnianych założeń stanąć może pod znakiem zapytania, zważywszy po pierwsze wzrastającą liczbę zakażeń SARS-CoV-2 u chorych ze zdiagnozowanymi chorobami nowotworowymi, oraz – trudność w realizacji założenia zagwarantowania jednostek szpitalnych „nie dotkniętych” COVID-19.

Pomimo aktualnej sytuacji epidemicznej, utrudniającej osiągnięcie znaczącego postępu w terapii nowotworów, nie należy pomijać wprowadzenia w 2021 roku do refundowanego postępowania onkologicznego durwalumabu oraz – postępowania kojarzącego stosowanie pembrolizumabu i chemioterapii, u chorych z zdiagnozowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, czy też możliwości terapii adjuwantowej po wdrożeniu podejścia chirurgicznego u chorych z czerniakiem, u których stwierdzono m.in. przerzuty odległe lub przerzuty do węzłów chłonnych. Podjęcie przez Doktorantkę badań, zmierzających do oceny możliwości zastosowania półstałych formułacji recepturowych, implementowanych miejscowo jako nośników przeciwnowotworowych substancji aktywnych, uważam za uzasadnione i w pełni nadające się na przedmiot rozprawy doktorskiej.

Oceniana rozprawa obejmuje 141 stron tekstu wraz z piśmiennictwem. Praca zawiera 14 tabel i 13 rycin.

Wprowadzeniem, ułatwiającym lekturę rozprawy, jest wykaz stosowanych w manuskrypcie pracy skrótów.

Rozdział „Wstęp” poświęcony jest w swej pierwszej części schorzeniom onkologicznym, ze szczególnym uwzględnieniem klasyfikacji nowotworów, i omówieniu zagadnienia nowotworów złośliwych skóry. W dalszej części

rozdziału, Autorka dysertacji szczegółowo omawia problematykę terapii schorzeń onkologicznych, poświęcając istotną część omawianego rozdziału leczeniu chorych z zdiagnozowanymi nowotworami skóry. I tak, Doktorantka omawia zagadnienia chemioterapii, chirurgii i kriochirurgii, radioterapii, terapii fotodynamicznej, elektrokoagulacji, elektrochemioterapii oraz – hipertermii. Autorka dysertacji charakteryzuje postacie leków wykorzystywane w terapii onkologicznej, nie pomijając przy tym stosowania terapii miejscowej, implementacji inhibitorów szlaku Hedgehog, bądź inhibitorów kinaz białkowych czy też leków przeciwnowotworowych z grupy inhibitorów deacetylaz histonów, ze szczególnym uwzględnieniem trichostatyny A. Ocenianą część dysertacji kończy Doktorantka charakteryzując postaci i metody podawania leków, wykorzystywanych w terapii chorych z zdiagnozowanymi schorzeniami onkologicznymi.

Precyzyjnie omówione w rozdziale „Wstęp” zagadnienia stanowią wymierne potwierdzenie rzetelnej wiedzy Autorki, wskazując jednocześnie na umiejętność prawidłowej selekcji literatury, powiązanej z podjętym zadaniem badawczym.

„Cele pracy”, wymagające zaawansowanych umiejętności praktycznych i fachowej wiedzy, zostały precyzyjnie określone. I tak, Doktorantka zaplanowała opracowanie receptury półstałych postaci z trichostatyną A do stosowania na skórę: analizę podłoży, wykonanie formułacji do badań, ocenę in vitro uwalniania trichostatyny A z opracowanych formułacji, oraz m.in. – ocenę aktywności przeciwnowotworowej półstałych formułacji z TSA in vivo, u myszy Balb/c, obarczonych schorzeniem nowotworowym.

W rozdziale „Materiał i metody” Doktorantka zawarła szczegółowy opis zastosowanych w doświadczeniach podłoży farmaceutycznych, odczynników, aparatury, materiałów jednorazowego użytku, utensyliów laboratoryjnych, czy też zastosowanych linii komórek nowotworowych oraz zwierząt laboratoryjnych. Doktorantka ponadto wyczerpująco scharakteryzowała wybrane zadania badawcze oraz – zastosowane techniki eksperymentalne, obejmujące m.in.: opracowanie receptury i przygotowanie półstałych formułacji; - ocenę uwalniania trichostatyny A z opracowanych formułacji w oparciu o oznaczenie spektrofotometryczne UV-VIS oraz – o zastosowanie chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas LC-MS/MS; - ocenę aktywności przeciwnowotworowej półstałych formułacji z trichostatyną A in vivo u myszy Balb/c obarczonych nowotworem L1; - zastosowanie modułowego urządzenia wielosondowego skojarzonego z Cutometerem – umożliwiającym ocenę wiskoelastyczności poprzez zasysanie i Tewameterem Hex, ułatwiającym weryfikację przesnaskórkowej utraty wody.

Wyniki badań Autorka manuskryptu wyczerpująco opisała oraz przejrzyste udokumentowała za pośrednictwem 4 rycin oraz 10 tabel. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki dowodzą, iż zaplanowane zadania doświadczalne, określone w rozdziale „Cele pracy”, zostały właściwie wykonane. Doktorantka potwierdziła możliwość stosowania półstałych formułacji leku recepturowego jako nośników przeciwnowotworowych aktywnych substancji

farmaceutycznych, wskazując jednocześnie, iż trichostatyna A najefektywniej uwalniana jest z podłoży żelowych, zawierających wybrane polimery SEPINEO P600 i SEPINEO DERM. W wyniku przeprowadzonych doświadczeń Doktorantka dokonała spostrzeżenia, zgodnie z którym trichostatyna A w pótstałej formulacji, redukuje wzrost guzów nowotworowych L1 u zastosowanych w doświadczeniach zwierząt laboratoryjnych.

W syntetycznej i wnikliwie przeprowadzonej „Dyskusji” wyników, opartej o gruntowną analizę tematycznie powiązanego piśmiennictwa, Doktorantka dojrzałe weryfikuje uzyskane rezultaty zrealizowanych doświadczeń, rozważając alternatywne możliwości interpretacji uzyskanych wyników. Oceniany rozdział jednoznacznie potwierdza rozległą wiedzę Doktorantki, stanowiąc jednocześnie przejaw umiejętności obiektywnego komentowania własnych dokonań w odniesieniu do najświeższych danych literaturowych. Jednocześnie, w rozdziale tym, Autorka wskazuje na implikacje praktyczne wykonanych w pracy doktorskiej eksperymentów.

Te ostatnie pozwoliły na sformułowanie trzech wniosków, korespondujących z założonymi celami pracy.

Piśmiennictwo, liczące 191 pozycji, obejmuje w zdecydowanej większości publikacje anglojęzyczne. Przeważająca część publikacji pochodzi z ostatniej dekady.

Treść manuskryptu kończy syntetycznie zredagowane „Streszczenie”, opracowane w polsko – i anglojęzycznej wersji. Z obowiązku recenzenta pozwalam sobie wskazać kilka elementów, które powinny być wzięte pod uwagę przy przygotowywaniu pracy do druku.

W spisie piśmiennictwa pojawiły się drobne błędy, dotyczące np. pozycji nr 6, 18, 43.

Pozycja literaturowa: *“Naves LB, Dhand C, Venugopal JR, Rajamani L, Ramakrishna S, Almeida L. Nanotechnology for the treatment of melanoma skin cancer. Prog Biomater. 2017;6(1-2):13-26. doi:10.1007/s40204-017-0064-z”* została zacytowana dwukrotnie (nr 19 oraz nr 55). Z kolei, w tekście pracy pominięto pozycje nr 77 i 78.

Akapit poświęcony Kwasom alifatycznym (rozdział: „Wstęp”, str. 35) pozbawiony jest odnośników literaturowych.

W sentencji *„Badania wykazują, że znane leki przeciwnowotworowe np. vismodegib, imiquimod, 5-fluorouracil, methotrexate, gabapentin, stosowane miejscowo są pomocne w leczeniu nowotworów [182-188].”* (rozdział: „Dyskusja” str. 112.) Autorka posiłkuje się anglojęzycznym nazewnictwem API – proponowałbym korzystanie z języka polskiego.

Autorka pracy posiłkuje się sformułowaniami potocznymi:

„Maść emulsja w/o nr 10 uwalniała po 6 godzinach mało TSA 3% - 4%, jednak jej właściwości okluzyjne mogą być czynnikiem zwiększającym przenikanie TSA przez barierę skórną (ryc. 9).” tj. – „Maść uwalniała” oraz – „mało” (rozdział „Dyskusja”, str. 114.)

„Analizując wzrost guzów w czasie (tab. 13) można stwierdzić, że guzy smarowane półstałymi formułacjami z TSA wolniej rosną, niektórych wzrost zostaje zahamowany.” tj. – „guzy smarowane” (rozdział: „Dyskusja”, str. 114.)

Wymienione uwagi, o charakterze redakcyjnym, nie umniejszają mojej bardzo wysokiej oceny niniejszej rozprawy doktorskiej.

Jednocześnie, pragnę zwrócić uwagę, iż Doktorantka nie wyjaśnia czym kierowała się wybierając do badań aktywną substancję farmaceutyczną – trichostatynę A.

Doktorantka nie uzasadnia także wyboru do badań, zastosowanego w pracy, rodzaju zwierząt doświadczalnych, tj. myszy Balb/c.

Autorka pracy nie przedstawiła również uzasadnienia wyboru linii komórkowej L1 mięsakowłóknaka mysiego.

Uważam ponadto, iż Wniosek nr 2: *„Trichostatyna A najefektywniej uwalniana jest z podłoż żelowych zawierających polimery: SEPINEO P600 i SEPINEO DERM.”* – przyjmuje postać podsumowania wyników.

Reasumując stwierdzam, iż praca Pani mgr farm. Agnieszki Chodkowskiej, nosząca tytuł: „Ocena aktywności przeciwnowotworowej półstałych formułacji z Trichostatyną A” w pełni odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim. Posiada charakter zarówno poznawczy jak i aplikacyjny. Wnosi istotne informacje do receptury aptecznej, poszerzając także dotychczasową wiedzę o potencjalnie innowacyjne, wspomagające, onkologiczne algorytmy terapeutyczne. Wskazuje na rzetelność, pracowitość i znajomość zaawansowanych technik instrumentalnych, dalece wykraczających poza typowy warsztat farmaceutyczny, potwierdzając jednocześnie naukową dociekliwość Doktorantki.

Z pełnym zatem przekonaniem przedkładam wniosek o dopuszczenie Pani mgr farm. Agnieszki Chodkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


prof. dr hab. n. farm. Paweł Olczyk