



**Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej  
im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk**

**Prof. dr hab. Paweł Grieb**  
Kierownik Zakładu Farmakologii Doświadczalnej  
Tel: (+48) 22 60 86 474  
Fax: (+48) 22 60 86 527  
e-mail: pgrieb@imdik.pan.pl

Uniwersytet Wrocławski Wydział Biotechnologii Dziekanat (2)		
Wpłynęło do WB	08 -11- 2019	Załączniki
Wpł. do jedn. org.	Data	Symbol
Znak sprawy	NB.M30.10.2015.2019.VI	

Warszawa, 04.11.2019

### Recenzja rozprawy mgr Lucyny Matuszewicz

#### na stopień doktora nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauk biologicznych p.t. „Immunoliposomowa forma simwastatyny jako potencjalny terapeutyk w leczeniu nowotworów zależnych od EGFR”

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska Pani Lucyny Matuszewicz dotyczy prac nad liposomalną postacią simwastatyny, podjętych z myślą o wykorzystaniu tego dobrze znanego leku w terapii nowotworów złośliwych, a w szczególności raka sutka u kobiet. Tematyka dysertacji jest, moim zdaniem, aktualna i perspektywiczna. Simwastatyna jest bardzo popularnym lekiem przyjmowanym dla obniżenia poziomu cholesterolu w krwi i zmniejszenia zagrożenia miażdżycą, chorobą wieńcową i zawałami serca. Substancja ta należy do statyn, inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A, enzymu warunkującego tempo syntezy cholesterolu.

Od dawna wiadomo, że proliferujące komórki nowotworowe charakteryzuje wysokie zapotrzebowanie na cholesterol, zaspakajane zarówno zwiększonym tempem syntezy, jak i aktywacją wychwytu cholesterolu z krwi. Nic więc dziwnego, że możliwość wykorzystania hamowania syntezy cholesterolu w chemioterapii nowotworów stanowiła i stanowi przedmiot intensywnych badań. Simwastatyna jest najbardziej lipofilną ze statyn – a badania na modelach przedklinicznych wykazały, że statyny lipofilne, ale nie hydrofilne, mają aktywność przeciwnowotworową. Szczególne zainteresowanie badaczy, a także klinicystów, budzi możliwość użycia statyn w terapii raka sutka u kobiet.

Rozprawa doktorska Pani Lucyny Matuszewicz dotyczy opracowania i scharakteryzowania przy pomocy badań *in vitro* i *in vivo* immunoliposomowej formacji simwastatyny jako potencjalnego leku przeznaczonego do terapii nowotworów z ekspresją receptorów

naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Taka formuacja umożliwia ma aktywne kierowanie (*active targeting*) leku do komórek nowotworowych. Dysertacja jest złożona z czterech głównych części. Pierwszą jest *Wprowadzenie*, którego trzonem są dwa artykuły przeglądowe poświęcone wpływowi statyn na komórki nowotworowe. Następnymi częściami są *Założenia i cel pracy*, *Wyniki* oraz *Dyskusja końcowa i wnioski*. Układ pracy jest logiczny, a zadanie recenzenta jest ułatwione przez to, że znaczną część rozprawy, a w przypadku rozdziału *Wyniki* – całość, stanowią publikacje które ukazały się już drukiem w specjalistycznych czasopismach naukowych należących do ścisłej czołówki światowej. Prace te były więc przedmiotem pozytywnych ocen recenzentów czasopism – i ja mogę się tylko do tych ocen przyłączyć z gratulacjami. Trzy opublikowane prace są wieloautorskie, ale we wszystkich Pani doktorantka jest pierwszym autorem, a jej wkład pracy, potwierdzony przez pozostałych współautorów, był bez wątpienia wiodący, wynosząc w jednym przypadku 65% a w pozostałych dwóch po 80%. Nadto chciałbym podkreślić, że stanowiąca pierwszą część wstępu praca zatytułowana *The effect of statins on cancer cells – review* opublikowana została w maju 2015 roku, a w dniu sporządzania niniejszej recenzji doczekała się już (wg bazy Web of Science) 44 cytowań. Jest to znakomity wynik, jednoznacznie potwierdzający wyrażoną powyżej opinię, że tematyka badań doktorantki jest aktualna i perspektywiczna. W sumie – dorobek Pani Lucyny Matuszewicz jest na tyle znaczący, że zapoznanie się z nim stanowiło dla mnie przygodę intelektualną, źródło wielu nowych informacji i inspirację do przemyśleń.

Biorąc pod uwagę powyższe, zamiast zamieszczanej zwykle w recenzjach doktoratów części krytycznej chciałbym poruszyć kilka zagadnień, które nasunęły mi się podczas czytania rozprawy Pani doktorantki, licząc na interesującą dyskusję podczas obrony doktoratu.

Pierwsze dotyczy odniesienia, w dziale *Dyskusja końcowa i wnioski* na str. 93 rozprawy, do pracy japońskiej (Yanamandra i wsp., 2014), w której opisano efekty doustnego podawania proliposomów z lowastatyną. W tej pracy autorom chodziło o ominięcie efektu pierwszego przejścia (*first pass metabolism*), czyli wychwytu leku przez wątrobę po podaniu doustnym. Mnie się wydaje – choć nie wiem, czy słusznie – że w terapii nowotworów większość leków, w tym cytostatyki i ich preparaty liposomowe (np. liposomową doksorubicynę) podaje się dożylnie i taka droga podawania nie rodzi problemów.

Druga sprawa związana jest z ograniczeniami penetracji liposomalnych form leków używanych w terapii nowotworów. Ogniska nowotworowe nie tylko mają zmienioną przepuszczalność włośniczek – o czym Pani doktorantka bardzo trafnie nadmieniła – ale także obecne w nich naczynia limfatyczne są często nieprawidłowe, zakończone „ślepo”.

Jednym ze skutków tej anomalii jest podwyższone ciśnienie hydrostatyczne w ogniskach nowotworów litych, skutkujące utrudnionym dostępem leków, a w szczególności formulacji liposomalnych, do komórek nowotworowych. Metaanaliza danych farmakokinetycznych uzyskanych z wykorzystaniem różnych zwierzęcych modeli nowotworów (Wilhelm i wsp., *Nature Reviews Materials* 2016; 1:1-12) doprowadziła do zdumiewającej konkluzji, że zazwyczaj nie więcej niż jeden na 7 tysięcy liposomów z chemioterapeutykami dociera do tkanek nowotworowych, podczas gdy reszta „płacze się” po układzie krążenia powodując jedynie skutki uboczne. Co zaskakujące – wg analizy przeprowadzonej przez tych autorów (str. 2 pracy, wykres w panelu h) aktywne kierowanie sytuację tę poprawia w niewielkim stopniu (jeśli w ogóle poprawia). Mimo to rozwój liposomalnych formulacji chemioterapeutyków przeciwnowotworowych jest ciągle w centrum uwagi zarówno nauki akademickiej, jak przemysłu farmaceutycznego. Być może warto więc pomyśleć nad rozwiązaniami alternatywnymi.

Eckes i współpracownicy (*BMC Cancer* 2011;11:337) uzyskali u pacjentek z rakiem sutka dobre wyniki leczenia i mało nasilone skutki uboczne usuwając przy pomocy plazmaferezy po pół godzinie od podania leku, z krwi pacjentek większość liposomów zawierających doksorubicynę. Jestem bardzo ciekaw komentarza Pani doktorantki do tego doniesienia. Podsumowując, uważam że rozprawa doktorska Pani Lucyny Matuszewicz spełnia z naddatkiem wszystkie wymagania stawiane pracom doktorskim, a jej dorobek naukowy w pełni uzasadnia nadanie Jej stopnia naukowego doktora nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauk biologicznych. Jeśli jest to możliwe pod rządami obecnych przepisów - wnoszę także o wyróżnienie rozprawy.

