



Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
im. Mirosława Mossakowskiego
Polskiej Akademii Nauk

Zespół Kliniczno-Badawczy Fizjologii Stosowanej
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Ziemia

tel.: 48 606 192 100
e-mail: ziemia@imdik.pan.pl
ziemia.andrzej7@gmail.com



RPW/2139/2023
Data: 2023-03-14
UMB

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Tomasza Charytoniuka pt. „Rola kannabidiolu (CBD) w niwelowaniu insulinooporności mózgowia”

Przedmiot rozprawy i jego znaczenie naukowe

Udowodniono dostatecznie, że wzrost oporności tkanek na insulinę i hiperinsulinemia stanowią wspólny mianownik najbardziej rozpowszechnionych chorób takich jak np. cukrzyca typu II, otyłość z wieloma ich metabolicznymi konsekwencjami. Powoli rozpoznawane są zaburzenia szlaków metabolicznych związanych z tym zjawiskiem, a niemały i znaczący udział w tych pracach mają badania prowadzone w Zakładzie Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W ostatnich latach zwraca się uwagę na możliwą rolę insulinooporności w rozwoju zaburzeń poznawczych i chorób neurodegeneracyjnych. W tym aspekcie jak zauważa Autor przedstawionej do recenzji dysertacji, rola insuliny wydaje się wykraczać poza swoją tradycyjną rolę regulatora poziomu glukozy a staje się istotnym graczem w procesach pamięciowych, a także w neuroplastyczności. Konsekwencją tych spostrzeżeń są badania dotyczące insulinowych szlaków transdukcji sygnałów w ośrodkowym układzie nerwowych, a zwłaszcza w korze mózgowej. Od pewnego czasu badania prowadzone przez Zakład Fizjologii, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku koncentrują się wokół przemian sfingomieliny i zmian odporności na insulinę. Stawiają one ta placówkę w czołówce laboratoriów światowych prowadzących badania w tym temacie.

W opisywaną tematykę całkowicie i chlubnie wpisuje się przedstawiona do recenzji praca doktorska Autors lek. Tomasza Charytoniuka. W swoich wstępnych rozważaniach Autor rozprawy celnie skoncentrował się na układzie endokannabinoidowym jako istotnym elemencie jednego z regulatorów równowagi homeostatycznej organizmu.

Zdaniem recenzenta przedstawiona praca doktorska jest nie tylko oryginalna ale zawiera nowatorskie podejście, stanowi ponadto niezwykle istotny element budowania zbierania informacji i budowania wiedzy nie tylko o mechanizmach prowadzących do zaburzeń

poznawczych, ale roli w ich powstawaniu istotnych zaburzeń szlaków transdukcji sygnałów w szlakach ośrodkowego układu nerwowego. Wprawdzie badania przedstawione w dysertacji wydają się mieć charakter podstawowy, jestem daleki od takiego ich traktowania. Ich znaczenie może wykraczać znacznie poza nasze dzisiejsze wyobrażenia.

Charakterystyka i ocena strony formalnej pracy

Praca składa się z dwóch części. Pierwsza ma charakter tradycyjny i formę ogólnie przyjętą dla tego typu opracowań. Część tą otwiera wstęp do rozprawy traktujący głównie o insulinowym szlaku transdukcji sygnałów w korze mózgowej, opisuje także metabolizm sfingolipidów w tej części OUN i zjawiska oporności mózgowej, a także rolę insuliny i jej szlaków przekaźnictwa w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych. Szczególną uwagę zwraca część poświęcona endokannabinoidom, w której Autor zwraca uwagę na kannabidiol jako ewentualny terapeutyk w leczeniu insulinooporności i chorób neurodegeneracyjnych. Pozwoliłem sobie na dość szczegółowe opisanie zawartości wstępu, ponieważ ta część pracy jest niezwykle ciekawie napisana i zawiera szereg bardzo interesujących informacji.

Ze wstępu doktorant wyprowadził cele pracy dotyczące znaczenia kannabidiolu na metabolizm sfingolipidów, insulinooporność jej skutki. Konsekwentnie rozprawa zawiera szczegółowy opis materiałów i zastosowanych metod ze szczegółowy opisem poszczególnych grup doświadczalnych. Metody zostały dobrane prawidłowo i dostosowane do realizacji celów pracy. Opisywaną część pracy zamyka streszczenie otrzymanych wyników i wnioski.

Druga część pracy składa się z kopii odbitek wchodzących w skład pracy doktorskiej. Autor włączył do rozprawy trzy prace - jedną oryginalną o współczynniku wpływu 7.419 (punkty MEiN = 100), oraz 2 prace o $IF = 5,923 + 6,208 = 12,131$. (punkty MEiN = 280). Tym samym sumaryczny IF prac wykorzystanych w rozprawie wynosi 19,55, co z nawiązką wyczerpuje stawiane wymagania pracom doktorskim. Same Współczynniki wpływu są wystarczające do uznania pracy jak wartościowej i godnej nadania stopnia doktora. Załączone do manuskryptu rozprawy oświadczenia współautorów załączonych prac wskazują na znaczący, wręcz wiodący udział w przygotowaniu publikacji do druku.

Uzyskanie wyniki i wnioski

Autor wykazał na zwierzęcym modelu insulinooporności wywołanej dietą bogatą w tłuszcze, że kannabidiol prowadzi do zmian zawartości sfingolipidów – ceramidu, sfingozyny, sfinganiny, i sfingomieliny. Zmiany te zachodzą na obszarze kory mózgowej badanych zwierząt. Badany fitokannabidiol istotnie wpływa na szlaki metaboliczne sfingolipidów w

warunkach diety bogatotłuszczowej. Doktorant wykazał również, że kannabidiol stanowi istotny czynnik zmniejszający insulinoporność w korze mózgowej, co więcej fosforylację białka tau, które doprowadza do kumulacji depozytów β -amyloidu jednej z najbardziej charakterystycznych zmian zachodzących w mózгах podczas choroby Alzheimerera. W tym miejscu należy z całą mocą podkreślić, że ciężar gatunkowy tego odkrycia jest olbrzymi, ze względu na fakt, że kanabidiol wpływa na te dwa główne czynniki predysponujące do rozwoju zaburzeń poznawczych i neurodegeneracyjnych, włączając w to chorobę Alzheimerera. Opisane odkrycie stanowi potencjalnie milowy krok do opracowania nowych algorytmów postępowania leczniczego tych chorób.

Na podstawie uzyskanych wyników Autor sformułował 5 wniosków szczegółowych i na co zwrócić należy szczególną uwagę uniknął w nich streszczenia otrzymanych wyników (co jest częstą wadą spotykaną w pracach doktorskich) a podał istotne zmiany zachodzące w w przeprowadzonych przez niego badaniach.

Uwagi dodatkowe.

Staje się dobrym zwyczajem, przynajmniej przyjętym w Białostockim Uniwersytecie Medycznym, podawanie danych ogólnych dotyczących Doktorantów. Niewątpliwie pozwala to na lepszą i pełniejszą ocenę Kandydata. Kilka zdań życiorysu lek. med. Tomasza Charytoniuka świadczy o tym, że jest niewątpliwie osobą ponadprzeciętną, a Jego dorobek wykracza poza ustawowe wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora. Otóż, Autor przedstawionej do recenzji rozprawy jest Autorem 29 prac o łącznym IF = 61,935 (1245 pkt MNiSW).

Był uczestnikiem 16 konferencji naukowych i laureatem 8 stypendiów naukowych (dwóch Ministra Zdrowia za wybitne osiągnięcia naukowe) i 6 Jego Magnificencji Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Odbył 5 staży zagranicznych w Niemczech, Kanadzie, Tajwanie, USA i Danii. Był kierownikiem 4 projektów badawczych.

Na podkreślenie zasługuje także fakt, że przedstawiona do recenzji praca została sfinansowana przez grant projektu Sonata Narodowego Centrum Nauki co świadczy o zdolności Kandydata do pozyskiwania funduszy na badania.

Podsumowanie.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska lek. Tomasza Charytoniuka pt. „Rola kannabidiolu (CBD) w niwelowaniu insulinoporności mózgowia”, jest pracą wyróżniająca się z kilku

względów. Pomijam tu staranność i dokładność przygotowania manuskryptu, przemyślany projekt badawczy, trafność doboru zastosowanych metod badawczych, ale przede wszystkim otrzymane wyniki. Otwierać mogą bowiem nowy kierunek badań dotyczących postępowania w chorobach degeneracyjnych układu nerwowego. W istocie stosunkowo rzadko trafiają się prace, kryjące podobny potencjał terapeutyczny. Podobnie jak inne prace powstałe w Zakładzie Fizjologii Uniwersytetu w Białymstoku przedstawiona praca stanowi istotny wkład w światowe piśmiennictwo dotyczące zjawiska insulinooporności. Jednak pracę lek. Tomasza Charytoniuka uznałbym w tym gronie za wyróżniającą się.

Wniosek końcowy

Przedstawioną do recenzji pracę doktorską lek. Tomasza Charytoniuka pt. „Rola kannabidiolu (CBD) w niwelowaniu insulinooporności mózgowia” oceniam wyjątkowo wysoko. Dojrzałość, rzetelność, a nade wszystko śmiałość koncepcji Autora zasługują na bardzo wysokie uznanie. Zdaniem recenzenta przedstawiona do oceny praca spełnia z nadmiarem wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim i wyczerpuje dyspozycje art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2022 r. poz. 574 z późn. mianami). Wnoszę zatem do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę wysoki poziom oraz znaczenie praktyczne prezentowanej pracy składam również wniosek o jej wyróżnienie.

Warszawa, dnia 7 marca, 2023 r.

