

Katowice, 12.12.2022r.

Katedra i Zakład Fizjologii
Wydział Nauk Medycznych
w Katowicach

40-752 Katowice, ul. Medyków 18
www.fizjologia.sum.edu.pl

Kierownik Katedry

Prof. dr hab. n. med.
i n. o zdrowiu
Halina Jędrzejowska-
Szypułka

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 208 84 76
tel.: (+48 32) 252 50 87

fax: (+48 32) 252 60 77
fzikatpl@sum.edu.pl



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Jolanty Weresy pt.: „Wpływ antagonistów receptorów kannabinoidowych na efekty pobudzenia receptorów β -adrenergicznych w mięśniach przedsionków serca człowieka i szczura”

Z roku na rok, a właściwie z miesiąca na miesiąc rośnie popularność produktów pozyskiwanych z konopi. Pisząc tą recenzję dostałam na swoją skrzynkę mailową reklamę takich produktów. W reklamie tej dowiaduję się, że mogę kupić olejki o różnej zawartości kannabinoidów, całkowicie bezpieczne, przebadane, z wszystkimi możliwymi certyfikatami, które pozwalają i dopuszczają je do obrotu detalicznego. Olejki te reklamowane są jako preparaty, które „uwolnią mnie od stresu i niepokoju”, ulotki przekonują, że „nareszcie przypomnisz sobie co to znaczy dobrze się wyspać”, mają „zbawienny wpływ na moje zdrowie”, „zwiększają stymulację komórek nerwowych i sprawdzają się jako środek terapeutyczny”, ale też mają działanie przeciw bólowe. Czytając te ulotki, każdy czuje, że to preparaty dla niego. Z drugiej strony każdy z nas wielokrotnie słyszał, że pacjenci domagają się legalizacji marihuany i jej produktów jako substancje wspomagające leczenie bardzo wielu schorzeń, a czasami wręcz działające lecznicze i to zarówno u dorosłych jak i dzieci. Dlatego też mamy coraz więcej prac poświęconych kannabinoidom. Są to zarówno opisy przypadków klinicznych, badań epidemiologicznych, a także badań wykonanych na zwierzętach. Wyniki tych badań pokazują, że nie jest to tylko „dobro” dla naszego organizmu, ale również mamy wiele niepożądanych skutków zażywania kannabinoidów, które wydają się szczególnie widoczne w układzie sercowo – naczyniowym, oraz w układzie nerwowym.

Przedstawiona mi do recenzji praca mgr Jolanty Weresy pt.: „Wpływ antagonistów receptorów kannabinoidowych na efekty pobudzenia receptorów β -adrenergicznych w mięśniach przedsionków serca człowieka i szczura” powstała w jednym z najlepszych ośrodków w Polsce zajmującym się układem krążenia, a myślę, że co najmniej od dwudziestu lat również wpływem kannabinoidami na ten układ. Ośrodek ten nie tylko jest ceniony w Polsce, ale również i na świecie o czym świadczą liczne współprace z wieloma ważnymi światowymi ośrodkami zajmującymi się tym tematem. Chciałabym również zaznaczyć, że moja recenzja jest recenzją formalną ponieważ na doktorat składają się trzy opublikowane w bardzo dobrych czasopiśmie pracach o łącznym Impact Factor całego cyklu 13,383 i punktacji MEiN 340 co w przypadku doktoratu jest bardzo wysoka punktacją.

Doktorantka we wszystkich trzech pracach jest pierwszym autorem, dwie z nich są to prace oryginalne natomiast trzecia jest pracą przeglądową.

Zacznę od pracy przeglądowej: **Weresa J, Pędzińska-Betiuk A, Minczuk K, Malinowska B, Schlicker E. Why do marijuana and synthetic cannabimimetics induce acute myocardial infarction in healthy young people? Cells, 2022, vol11,s.1142. DOI: 10.3390/cells11071142.**

Sam pomysł włączenia do cyklu pracy przeglądowej uważam za bardzo dobry. Ponieważ mamy wiele doniesień w których dowodzi się, że jednorazowe zastosowanie marihuany może u młodych ludzi prowadzić do ostrych zespołów wieńcowych, silnych arytmii prowadzących do niewydolności serca, a to z kolei do udarów niedokrwiennych mózgu. Doktorantka postanowiła więc przeanalizować literaturę i postarać się odpowiedzieć na pytanie jak to jest możliwe? Jest to swojego rodzaju obszerny wstęp w którym mamy świetnie udokumentowany przegląd literatury (238 pozycji !) na temat wpływu kannabinoidów na pracę serca. Jak można się było spodziewać przeprowadzając gruntowną analizę wyników tak wielu prac widzimy, że mechanizm na pewno jest złożony i nie do końca poznany. Widzimy, że punkty uchwytu, dla kannabinoidów to nie tylko serce, ale również naczynia wieńcowe, płytki krwi, kanały jonowe, układ wegetatywny, ale również ośrodkowa regulacja. Omawiane prace dotyczą zarówno badań in vivo, jak i in vitro, przeprowadzanych na zwierzętach, ale też liczne doniesienia kliniczne. Zawsze w takich sytuacjach pomocny jest model zwierzęcy na którym możemy zdobywać wiedzę na temat mechanizmów, receptorów i ich aktywacji i możliwości ich blokowania, a także testowania różnych leków czy substancji. W tym wypadku wydają się, że model zwierzęcy będzie „wąskim gardłem” tych badań ponieważ kannabinoidy nie zawsze działają tak samo u ludzi jak u zwierząt np. ich wpływ na częstość pracy serca u szczurów i myszy powoduje bradykardię, a u człowieka tachykardię. Jestem bardzo ciekawa zdania Doktorantki na temat możliwości wykorzystania modelu zwierzęcego w tych pracach i przełożenie tych wyników na ludzi.

Ten bardzo obszerny przegląd piśmiennictw pozwolił Doktorantce na postawienie czterech celów badawczych z których 3 pierwsze tj.:

Cel 1: zbadanie wpływu antagonistów CB1R AM251 i CB2R AM630 na zachodzące za pośrednictwem receptorów β -adrenergicznych kardiostymulujące działanie izopreliny w izolowanych przedsionkach serca szczura oraz określenie potencjalnego mechanizmu odpowiedzialnego za interakcje pomiędzy receptorami kannabinoidowymi i β -adrenergicznych.

Cel 2 : określenie czy podobna interakcja pomiędzy receptorami kannabinoidowymi i β -adrenergicznych występuje w izolowanych beleczkach mięśniowych z uszka prawego przedsionka serca człowieka.

Cel 3: Zbadanie wpływu nadciśnienia pierwotnego na interakcję pomiędzy receptorami kannabinoidowymi i β -adrenergicznymi w doświadczeniu na izolowanych przedsionkach serca szczura z nadciśnieniem spontanicznym (SHR) i ich normotensyjnej kontroli (WKY)

dotyczą prac oryginalnych, natomiast:

Cel 4 : to określenie na podstawie dostępnej literatury potencjalnych mechanizmów leżących u podstaw zawału mięśnia sercowego w wyniku jednorazowego zażycia marihuany i syntetycznych kannabinoidów dotyczy pracy przeglądowej.

Na wszystkie badania na zwierzętach Doktorantka otrzymała zgodę Lokalnej Komisji do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach w Białymstoku i Olsztynie , a na pobranie materiału ludzkiego zgodę komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Doświadczalna część doktoratu, która oceniam bardzo wysoko zawarta została w dwóch pracach oryginalnych

1. Weresa J, Pędzińska-Betiuk, Kossakowski R, Malinowska B. Cannabinoid CB1 and CB2 receptors antagonists AM251 and AM630 differentially modulate the chronotropic and inotropic effects of isoprenaline in isolated rat atria Pharmacological Reports, 2019, vol.71, nr1 s. 82-89. DOI: 10.1016/j.pharep.2018.09.008

IF=2,754; MNiSW=100

2. Weresa J, Pędzińska-Betiuk, Schlicker E, Hirnle G, Mitrosz M, Malinowska B. Beneficial and harmful effects of CB1 and CB2 receptors antagonists on chronotropic and inotropic effects related to atrial β -adrenoceptor activation in humans and in rats with primary hypertension. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 2021, vol.48, nr 11 s. 1547-1557. DOI: 10.1111/1440-1681.13560.

IF=2,963; MNiSW=100

Wyniki są bardzo ciekawe, ale nie jednoznaczne ponieważ antagoniści receptorów kannabinoidowych zależnie od stężenia, ale co ciekawe nie wprost proporcjonalnie modyfikują korzystne jak i niekorzystne działanie chronotropowe i inotropowe agonistów receptorów β -adrenergicznych u szczurów Wistar zarówno normotensyjnych (WKY) jak i z nadciśnieniem (SHR), a także efekt inotropowy izoprenaliny w ludzkich beleczkach mięśniowych. Podanie antagonisty receptorów kannabinoidowych CB1- AM251 w dawce 1 μ M nasilał efekt chronotropowy izoprenaliny (nieselektywnego agonistę receptora β -adrenergicznych) u szczurów normotensyjnych i z nadciśnieniem, a także inotropowy w beleczkach mięśniowych z serca człowieka jak i szczura. Natomiast ten sam antagonisty receptorów kannabinoidowych CB1- AM251 w dawce 0,1 μ M i 3 μ M osłabiał efekt inotropowy izoprenaliny w materiale ludzkim i chronotropowy w materiale szczurzym.

Antagonista zaś receptorów kannabinoidowych CB2- AM630 w dawce 1 μ M nasilał efekt inotropowy izoprenaliny w materiale ludzkim i chronotropowy w materiale szczurzym. Natomiast w dawkach 0,1 μ M i 3 μ M osłabiał efekt inotropowy izoprenaliny w materiale

ludzkim, a nasilał efekt inotropowy u szczurów. Ten sam antagonistą w dawce 1 μ M w połączeniu z CGP12177 osłabiał działanie izoprenaliny u szczurów normotensyjnych, a u szczurów z nadciśnieniem (SHR) nasilał osłabioną przez nadciśnienie kurczliwość przedsionków indukowaną przez pobudzenie receptorów β -adrenergicznych. Oczywiście ponieważ wszystkie badania zostały przeprowadzone na materiale in vitro, bo na izolowanych przedsionkach, bardzo ciekawe byłoby zbadanie tego in vivo! Może dalsze badania Doktorantki pójdą w tym właśnie kierunku?

Doktorantka na podstawie wyników swoich badań postawiła sześć wniosków. Wszystkie mają swoje uzasadnienie w wynikach prac Doktorantki i w mojej ocenie są słuszne. Natomiast do szerszej publiczności powinny przebić się dwa wnioski: czwarty- że z uwagi na różne kierunki modyfikacji pobudzenia receptorów β -adrenergicznych przez antagonistów receptorów kannabinoidowych należy zachować szczególną ostrożność przy ich potencjalnym terapeutycznym stosowaniu oraz wniosek 6, że nawet jednorazowe zażycie marihuany i związków kannabinomimetycznych może mieć potencjalnie szkodliwe działanie na serce zależne od pobudzenia receptorów CB1.

Ponadto praca zawiera oprócz oryginalnych prac stanowiących podstawę doktoratu zwięzłe i przejrzyste streszczenie prac w języku polskim i angielskim, wszystkie zgody zarówno Lokalnej Komisji do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach w Białymstoku i Olsztynie jak i Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, a także oświadczenia Autorki i wszystkich współautorów prac wchodzących w cykl doktoratu. Na końcu dołączono podsumowanie całego dorobek Doktorantki, który wynosi w łącznej punktacji IF=43,521, a punktacji MEiNW=1160 co jest wynikiem bardzo wysokim.

Podsumowując uważam, że przedstawione mi do oceny badania mgr Jolanty Weresy w formie trzech publikacji w znaczących czasopismach są bardzo ciekawe i ważne dla zrozumienia mechanizmów działania kannabinoidów na pracę serca. Stwierdzam, że prace te spełniają wymogi stawiane dysertacjom doktorskim i zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o dopuszczenie magister Jolanty Weresy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponieważ rozprawa doktorska Pani magister Jolanty Weresy ma wszelkie cechy nowości naukowej, została opublikowana w trzech znaczących czasopismach naukowych, a ich łączny Impact Factor wynosi 13,383, a liczba punktów MEiN 340, co jak na prace doktorskie jest wynikiem bardzo wysokim składam wniosek o jej wyróżnienie.

Helena Jędrzejowska-Szypul