

Bydgoszcz, dnia 21.07.2022 r.

OCENA PRACY DOKTORSKIEJ

Sinemyiz Atalay Ekiner

pt.: *Protective Effects of Cannabidiol on Skin Keratinocytes in an Oxidative Microcellular Environment Induced by UVA/B Radiation or Exposure to Hydrogen Peroxide*

wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Elżbiety Skrzydlewskiej (promotor) zatrudnionej na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Polska i prof. dr. hab. Pedro Domingues (kopromotor) zatrudnionego na Wydziale Chemicznym w Uniwersytecie w Aveiro, Portugalia.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska skoncentrowana jest na ocenie wpływu kannabidiolu (CBD) na keratynocyty skóry w oksydacyjnym środowisku mikrokomórkowym wywołanym przez UVA/UVB lub ekspozycję na nadtlenek wodoru.

Właściwa część dysertacji przedstawiona jest w formie pięciu publikacji. Wszystkie prace zostały przypisane przez MEiN do dyscypliny nauki farmaceutyczne, a Doktorantka jest w nich pierwszą autorką. Z przedstawionej dokumentacji i załączonych oświadczeń wynika, że udział Doktorantki w realizacji badań wchodzących w skład osiągnięcia rozprawy doktorskiej jest wiodący. Pierwsza z tych publikacji to praca przeglądowa, pozostałe to prace oryginalne:

1. Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. Atalay S., Jarocka-Karpowicz I., Skrzydewska E. *Antioxidants*, 2020, 9, 21.
2. Cannabidiol protects keratinocyte cell membranes following exposure to UVB and hydrogen peroxide. Atalay S., Dobrzyńska I., Gęgotek A., Skrzydewska E. *Redox Biology*; 2020, 36, 101613.
3. Protective effects of cannabidiol on the membrane proteins of skin keratinocytes exposed to hydrogen peroxide via participation in the proteostasis network. Atalay S., Gęgotek A., Domingues P., Skrzydewska E. *Redox Biology*, 2021, 46, 102074.
4. Protective effects of cannabidiol on the membrane proteome of UVB-irradiated keratinocytes. Atalay S., Gęgotek A., Skrzydewska E. *Antioxidants* 2021, 10, 402.
5. Therapeutic application of cannabidiol on UVA and UVB irradiated rat skin. A proteomic study. Atalay S., Gęgotek A., Wroński A., Domingues P., Skrzydewska E. . *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2021, 192, 113656.

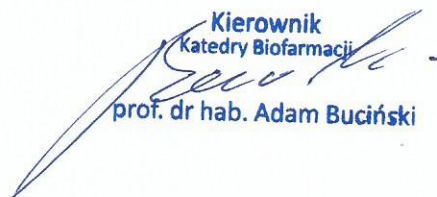
Chciałbym nadmienić, że z uwagi na szeroko zakrojone badania oraz na fakt, że prace wchodzące w skład rozprawy zostały już opublikowane i są dostępne dla zainteresowanych osób, nie będę ich szczegółowo opisywał. Skoncentruję się na dokonaniach mgr Sinemyiz Atalay Ekiner i odniosę do głównego celu, jaki sobie wyznaczyła. Głównym celem pracy była ocena wpływu CBD na metabolizm komórkowy związany z homeostazą redoks w odniesieniu do zmian profilu fosfolipidowego i białkowego błony komórkowej keratynocytów, w warunkach mikrośrodowiska oksydacyjnego wywołanego promieniowaniem UV lub nadtlaniem wodoru. Doktorantka badała dwa warianty wpływu CBD - podanego tylko po ekspozycji na czynniki stresogenne oraz podanego przed i po ekspozycji na czynniki stresogenne. W pierwszej publikacji Doktorantka dokonała podsumowania biologicznego działania CBD oraz jego naturalnych i syntetycznych pochodnych. Szczególną uwagę zwróciła na antyoksydacyjne i przeciwzapalne działanie CBD i jego pochodnych, mając na uwadze możliwości wykorzystania CBD do ochrony przed stresem oksydacyjnym i konsekwencjami związanymi z oksydacyjnymi modyfikacjami białek i lipidów [1]. Należy podkreślić, że publikacja ta stanowi dobry wstęp do tematyki, której jest poświęcona rozprawa doktorska. Świadczy również o bardzo dobrym przygotowaniu teoretycznym Sinemyiz Atalay Ekiner do pracy eksperymentalnej, którą przedstawiła w czterech kolejnych publikacjach. W trzech przedstawiła wyniki badań prowadzonych na liniach komórkowych keratynocytów ludzkich (CCD 1102 KERTr, *American type Culture Collection, Virginia, USA*). W piątej pracy zaprezentowała wyniki badań przeprowadzonych na szczurach nagich (RH-FOXN1RNU). W pierwszym etapie prac eksperymentalnych oceniła wpływ CBD na strukturę i funkcję błon komórkowych keratynocytów narażonych na stres oksydacyjny. Jako czynniki fizyczne i chemiczne zastosowała promieniowanie UVB i nadtlenek wodoru [2]. W kolejnej publikacji zaraportowała wyniki działania ochronnego CBD na proteom błon keratynocytów narażonych na nadtlenek wodoru [3]. W następnej publikacji Doktorantka dokonała oceny wpływu krótkotrwałego (24 godziny) i długotrwałego (48 godzin) stosowania CBD na profil proteomiczny błon biologicznych w keratynocytach poddanych działaniu UVB [4]. Ostatnim etapem badań prezentowanych w rozprawie doktorskiej była analiza proteomicznego profilu keratynocytów w skórze szczurów nagich wystawionych na przewlekłe napromieniowanie UVA lub UVB oraz zastosowanie leczenia kannabidiolem [5]. Na uwagę zasługuje nie tylko spójna tematyka badań, mająca odzwierciedlenie w tytule rozprawy, ale również nowoczesny warsztat badawczy, którym dysponuje Doktorantka.

Przeprowadzone przez Sinemyiz Atalay Ekiner badania wykazały, że CBD zapobiega nadprodukcji reaktywnych form tlenu (ROS) i produktów peroksydacji lipidów oraz ich adduktów

z białkami. Wykazały również, że zastosowanie CBD przed i po ekspozycji na badane czynniki stresogenne daje lepsze wyniki ochronne niż tylko podanie po ekspozycji. Uzyskane wyniki sugerują, że CBD może być zastosowany jako związek chroniący komórki skóry przed szkodliwymi skutkami stresu oksydacyjnego wywołanego wystawieniem skóry na szkodliwe działanie nadtlenu wodoru lub promieniowania UV.

Po dokładnym zapoznaniu się z całością dysertacji stwierdzam, że rozprawa została napisana prawidłowo i stanowi oryginalne osiągnięcie mgr Sinemyiz Atalay Ekiner, wnoszące nowe istotne dane do prezentowanej tematyki badawczej. Cel pracy został jasno sprecyzowany, eksperymenty prawidłowo zaplanowane i wykonane. Na podkreślenie zasługuje dobry warsztat badawczy, jakim dysponuje Doktorantka. Dyskusja wyników jest wyważona, poparta wynikami eksperymentów i aktualnym piśmiennictwem, co jednoznacznie świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu Kandydatki ubiegającej się o stopień naukowy doktora w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Opublikowanie wyników badań w uznanych, recenzowanych czasopismach specjalistycznych o zasięgu międzynarodowym jest tego jednoznacznym potwierdzeniem.

Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Sinemyiz Atalay Ekiner, pt.: *Protective Effects of Cannabidiol on Skin Keratinocytes in an Oxidative Microcellular Environment Induced by UVA/B radiation or Exposure to Hydrogen Peroxide* spełnia ustawowe wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Tym samym wnioskuję do Wysokiego Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Sinemyiz Atalay Ekiner do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, z uwagi na wysoką całościową ocenę rozprawy, aktualność i istotność poruszanej tematyki, wnioskuję o jej wyróżnienie.

Kierownik
Katedry Biofarmacji

prof. dr hab. Adam Buciąski