



Poznań, 05.07.2022

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Sinemyiz Atalay Ekiner

„Protective effects of cannabidiol on skin keratinocytes in an oxidative microcellular environment induced by UVA/B radiation or exposure to hydrogen peroxide”

Rozprawa na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Ocenę opracowano na podstawie materiałów dostarczonych przez Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w oparciu o Uchwałę nr 157/2022 Senatu z dnia 28.04.2022.

Wprowadzenie

Powierzona mi do recenzji praca była realizowana pod opieką naukową dwóch promotorów tj. Prof. dr hab. Elżbiety Skrzydlewskiej z katedry Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz Prof. dra hab. Pedro Domingues z Katedry Chemii, Uniwersytetu Aveiro w Portugalii.

1. Znaczenie podjętych badań

Tematyka pracy dotyczy ważnego i aktualnego problemu narażenia na stres oksydacyjny i promieniowanie UV, które mogą przyczyniać się do indukcji uszkodzeń DNA, procesów zapalnych i zaburzeń metabolizmu komórkowego. Doktorantka podjęła się oceny roli kannabidiolu (CBD) w metabolizmie keratynocytów w kontekście odpowiedzi na czynniki indukujące stres oksydacyjny tj. nadtlenu wodoru (H₂O₂) oraz promieniowania UV. Obydwa

zewnątrkomórkowe czynniki stresogenne są szeroko stosowane w praktyce stomatologicznej dlatego samo podjęcie tematu jak i wybór modelu oraz metodyki są zasadne i dobrze udokumentowane. Sam proces planowania badań i prezentacji wyników jest jasny. Problematyka dotycząca homeostazy wewnątrzkomórkowej to temat bardzo ważny w kontekście zaburzeń metabolicznych; w tym stojących u podstaw karcinogenezy. Bardzo istotny był dobór modelu badawczego a więc keratynocytów, szczególnie w kontekście składu ich błon komórkowych (fosfolipidów i białek). Poszczególne publikacje stanowią kolejno próbę identyfikacji roli kannabidiolu w mechanizmach powiązanych ze stresem oksydacyjnym. I tak kolejno praca pierwsza dotyczy potencjału antyoksydacyjnego i przeciwzapalnego badanego związku. W kolejnej, autorka bada udział CBD w utrzymywaniu równowagi redox w komórce. Następna praca to ocena udziału nadtlenu wodoru w modulacji proteomu keratynocytów. Dalsze prace dotyczą odpowiednio i) znaczenia CBD dla modulacji proteomu keratynocytów narażonych na UVB, proapoptotycznego efektu CBD oraz jego udziału w procesach translacji, proliferacji i równowagi redox, oraz ii) roli CBD w odpowiedzi obserwowanej w warunkach *in vivo* u szczurów narażonych na UVB – tu autorka podjęła próbę analizy profilu białkowego i apoptozy.

2. Ocena pracy

A) Ocena merytoryczna

Autorka precyzyjnie zdefiniowała założenia i cel pracy i konsekwentnie dążyła do ich realizacji. Na pewno mocną stroną prac jest szeroka analiza wieloczynnikowa z zastosowaniem nowoczesnych metod molekularnych oraz odpowiednich narzędzi statystycznych. Doktorantka dokonała analizy konsekwencji ekspozycji komórek eukariotycznych na UVB oraz H₂O₂ w kontekście zaburzeń układu redox w odniesieniu do badań własnych i literatury kilku ostatnich lat. Dokonała szczegółowej analizy składu białek i lipidów błony komórkowej keratynocytów oraz podjęła próbę wyjaśnienia mechanizmu towarzyszącego ekspozycji na wskazane czynniki stresogenne. Swoje badania odniosła również do proteasomów oraz integralności błon komórkowych w kontekście ochronnego działania CBD. Przedstawiona analiza jest wielokierunkowa i wskazuje zarówno na korzystne jak i na niekorzystne efekty działania CBD w badanym modelu biologicznym. Przeprowadzone badania i uzyskane wyniki doprowadziły doktorantkę do sformułowania pięciu głównych wniosków. Zarówno opracowanie jak i same prace są bardzo sprawnie napisane, dyskusje są poprowadzone z rozwagą, w odniesieniu do najnowszej literatury. W samym referacie pozostaje jedynie niedosyt w zakresie komentarza na

temat potencjalnej możliwości wykorzystania wyników w praktyce i zdaniem recenzenta ta część powinna być wyraźniej podkreślona. Choć należy wspomnieć o realizacji tego planu w poszczególnych publikacjach będących przedmiotem samego opracowania.

B) Strona formalna

Rozprawa została przygotowana bardzo starannie z zastosowaniem standardowych zaleceń. Cytowane piśmiennictwo jest bogate, głównie z ostatnich lat. Pracę podsumowują dwa streszczenia w języku polskim i angielskim. W pracy znalazły się stosowne oświadczenia od wszystkich współautorów, których, co warto podkreślić, jest niewielu. Udział doktorantki we wszystkich pracach szacowany jest na co najmniej 60%. Integralną częścią pracy jest zgoda komisji bioetycznej dotycząca badań *in vivo* na szczurach (Olsztyn).

C) Uwagi do pracy

Pomimo faktu, że praca jest bardzo wartościowa pozostaje niedosyt w kwestii uwzględnienia różnic dotyczących farmakogenetyki, farmakogenomiki i profilowania genetycznego pod kątem SNP, metylacji itp. Jest to na pewno cenny obszar mogący doprowadzić do bardziej skutecznego działania w oparciu o personalizację podejścia do pacjenta.

Warto również wspomnieć, że szczury (zastosowany model badawczy *in vivo*) charakteryzują się nieco innym mechanizmem reakcji na stres niż człowiek – większe znaczenie ma w tym procesie kortkosteron (u szczurów) niż kortyzol (u człowieka).

Choć i tak rzeczywiście wysokie, to przeszacowane zostały współczynniki IF dla publikacji 1, 3 i 5 w odniesieniu do lat publikacji.

Daje się zauważyć brak odniesienia, poza niewielkimi w publikacjach, do innych antyoksydantów. Pewnie analiza bioinformatyczna pozwalająca na ocenę dokowania wiele by mogła wniesić.

Zabrakło też bardziej klarownej wizji pod kątem przyszłych badań. Warto byłoby również uwzględnić w badaniach stabilność H₂O₂.

3. Wniosek końcowy


Doktorantka porusza w rozprawie bardzo ważny i ciekawy temat. Sposób prezentacji uzyskanych wyników jest przejrzysty, a prace stanowiące podstawę rozprawy są bardzo dobrej jakości. Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską stwierdzam, że Autorka przygotowała bardzo ciekawą i wartościową rozprawę.

Przedstawiona mi do recenzji praca mgr 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” w pełni odpowiada wymogom pracy na stopień doktora określonym w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz.U. 2018 poz. 261).

Powyższe wnioski upoważniają mnie do zwrócenia się do Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Sinemyiz Atalay Ekiner do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, w związku z bardzo dużą wartością poczynionych obserwacji oraz opublikowaniem wyników w bardzo dobrych czasopismach, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Z wyrazami szacunku,

Kierownik Katedry i Zakładu
Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej

Prof. dr hab. Błażej Rubiś