

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

Autoreferat

dr Marta Kot

Warszawa 2020

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

Spis treści

1. Dane osobowe: imię i nazwisko.....	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.....	3
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.....	4
4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy.....	4
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego.....	4
4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego	5
4.3 Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.....	7
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).....	34
5.1. Autorstwo i współautorstwo publikacji naukowych w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports, które nie wchodzi w skład osiągnięcia naukowego.....	34
5.2. Autorstwo w publikacji naukowej w czasopiśmie krajowym innym niż znajdujące się w bazie Journal Citation Reports, która nie wchodzi w skład osiągnięcia naukowego.....	38
5.3. Sumaryczny Impact Factor według listy Journal Citation Reports (JCR).....	38
5.4. Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS).....	38
5.5. Indeks Hirscha opublikowanych publikacji według bazy Web of Science (WoS).....	39
5.6. Kierowanie międzynarodowymi lub krajowymi projektami badawczymi lub udział w takich projektach.....	39
5.7. Międzynarodowe lub krajowe nagrody za działalność naukową.....	44
5.8. Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach	46
5.9 Aktywny udział w międzynarodowych lub krajowych konferencjach naukowych.....	46
5.10 Członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych.....	47
5.11 Opieka naukowa nad doktorantem jako promotor pomocniczy, magistrantką oraz studentami podczas praktyk studenckich.....	47
5.12. Staże w zagranicznych ośrodkach naukowych lub akademickich.....	47
5.13. Osiągnięcia dydaktyczne w zakresie popularyzacji nauki lub sztuki.....	48
5.14 Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych.....	48

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

1. Imię i Nazwisko.

Marta Kot

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

1994-2000- studia dzienne na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie,

Wydział Biologii i Nauk o Ziemi; dwa kierunki:

1. biologia w zakresie mikrobiologii
2. biotechnologia;

18 czerwca 1999 – tytuł magistra biologii w zakresie mikrobiologii z wynikiem bardzo dobrym, temat pracy: „Właściwości fizykochemiczne i skład chemiczny antygeny somatycznego szczepu *Mesorhizobium mediterraneum* HAMBI 2096”

(promotor prof. dr hab. Ryszard Russa, Zakład Mikrobiologii Ogólnej);

3 lipca 2000 – tytuł magistra biotechnologii z wynikiem bardzo dobrym,

temat pracy: „Oczyszczanie mutanazy z *Trichoderma harzianum* CCMS 470”

(promotor prof. dr hab. Jerzy Rogalski, Zakład Biochemii);

20 czerwca 2007 – tytuł doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej, Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk w Krakowie; temat pracy: „Ocena kofeiny jako substancji markerowej do testowania aktywności cytochromu P450 u człowieka i szczura”

(promotor: prof. dr hab. Władysława Anna Daniel, Zakład Farmakokinetiki i Metabolizmu Leków).

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

styczeń 2001 – lipiec 2002 pracownik inżynierijno- techniczny w Zakładzie Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków, Instytut Farmakologii PAN, Kraków, Polska;

lipiec 2002 – kwietnia 2018 asystent w Zakładzie Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków, Instytut Farmakologii PAN, Kraków, Polska;

październik 2009-wrzesień 2010 pobyt naukowy w Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), U632, Physiopathologie Hépatique, Montpellier (Cedex 05), France;

od maja 2018 – do lutego 2019 adiunkt w Zakładzie Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków, Instytut Farmakologii PAN, Kraków, Polska;

od marca 2019- do lutego 2020 adiunkt w Zakładzie Fitochemii, Instytut Farmakologii PAN, Kraków, Polska;

Od marca 2020-chwili obecnej adiunkt w Zakładzie Bioinżynierii Komórek Macierzystych, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, Warszawa, Polska.

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy.

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

Cykl powiązanych tematycznie 7 publikacji naukowych pod tytułem

Mechanizmy regulacyjne enzymów metabolizujących leki pod kontrolą układu serotoninerгіcznego i noradrenergicznego

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

P.1. **Kot M**, Daniel WA. Cytochrome P450 is regulated by noradrenergic and serotonergic systems. Pharmacological Research. 2011 Oct;64(4):371-80. *Finansowanie badań: działalność statutowa Zakładu Farmakokinetiki i Metabolizmu Leków, IF PAN, Kraków;*

IF₂₀₁₁ = 4,436 (5-letni IF=5,631) Punkty MNISW₂₀₁₁=35

Brałam udział w planowaniu eksperymentów poprzez zebranie literatury i zapoznanie się z tematem planowanej w/w pracy oraz przygotowanie propozycji dawek i schematów dawkowania, które mogłyby skutecznie i selektywnie uszkodzić układ noradrenergiczny i serotonergiczny mózgu. Wykonałam wszystkie eksperymenty i oznaczenia (przy pomocy wszystkich dostępnych w tym czasie metod w Zakładzie Farmakokinetiki i Metabolizmu Leków), zanalizowałam dane, zinterpretowałam uzyskane wyniki, zaprezentowałam otrzymane wyniki badań w kraju oraz na forum międzynarodowym, przygotowałam wstępną wersję manuskryptu i uczestniczyłam w odpowiedzi na recenzje. Mój wkład w powstanie tej pracy oceniam na 50%.

P.2. **Kot M**, Pilc A, Daniel WA. Simultaneous alterations of brain and plasma serotonin concentrations and liver cytochrome P450 in rats fed on a tryptophan-free diet. Pharmacological Research. 2012 Oct;66(4):292-9. *Finansowanie badań biochemicznych: działalność statutowa Zakładu Farmakokinetiki i Metabolizmu Leków, IF PAN, Kraków;*

IF₂₀₁₂ = 4,346 (5-letni IF=5,631) Punkty MNISW₂₀₁₂=35

Brałam udział w koncepcji badań biochemicznych. Wykonałam wszystkie eksperymenty i oznaczenia (przy pomocy wszystkich dostępnych w tym czasie metod w Zakładzie Farmakokinetiki i Metabolizmu Leków), zanalizowałam i zinterpretowałam dane oraz zaprezentowałam uzyskane wyniki, przygotowałam wstępną wersję manuskryptu i uczestniczyłam w odpowiedzi na recenzje. Mój wkład w powstanie tej pracy oceniam na 50%.

P.3. **Kot M***, Kreiner G, Chmielarz P, Kuśmierczyk J, Nalepa I, Daniel WA. Gender-dependent activity of CYP3A is indirectly modified by GR in the noradrenergic system. Pharmacological Reports. 2013;65(5):1431-4. *Finansowanie badań biochemicznych: działalność statutowa Zakładu Farmakokinetiki i Metabolizmu Leków*

IF₂₀₁₃ = 2,165 (5-letni IF=2.829) Punkty MNiSW₂₀₁₃=25

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

Mój wkład w powstanie tej pracy opierał się na koncepcji badań biochemicznych, wykonaniu wszystkich oznaczeń, analizie danych, interpretacji uzyskanych wyników, napisaniu publikacji i odpowiedzi na recenzje. Mój udział oceniam na 70%.

P.4. **Kot M***, Daujat-Chavanieu M. The impact of serotonergic system dysfunction on the regulation of P4501A isoforms during liver insufficiency and consequences for thyroid hormone homeostasis. Food and Chemical Toxicology. 2016, 97:70-81.

Finansowanie badań: NCN (projekt badawczy SONATA4)

IF₂₀₁₆= 3,778 (5-letni IF=4,550) Punkty MNiSW₂₀₁₆=40

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na koncepcji badań, napisaniu projektu badawczego, zdobyciu funduszy na realizację badań, wykonaniu wszystkich eksperymentów, analizie danych (bez danych z immunohistochemii), prezentacji otrzymanych wyników badań, interpretacji uzyskanych wyników, napisaniu publikacji i odpowiedzi na recenzje. Mój udział oceniam na 90%.

P.5. **Kot M**, Haduch A, Papp M, Daniel WA. The Effect of Chronic Treatment with Lurasidone on Rat Liver Cytochrome P450 Expression and Activity in the Chronic Mild Stress Model of Depression. Drug Metabolism and Disposition. 2017 Dec;45(12):1336-1344. *Finansowanie badań biochemicznych: działalność statutowa Zakładu Farmakokinetiki i Metabolizmu Leków*

IF₂₀₁₇= 3,64 (5-letni IF=3,763) Punkty MNiSW₂₀₁₇=35

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu wszystkich badań, analizie i interpretacji danych, prezentacji otrzymanych wyników badań oraz współudziale w interpretacji i dyskusji uzyskanych wyników podczas pisania publikacji. Mój udział oceniam na 50%.

P.6. **Kot M***, Daujat-Chavanieu M. Altered cytokine profile under control of the serotonergic system determines the regulation of CYP2C11 and CYP3A isoforms. Food Chem Toxicol. 2018 Jun;116(Pt B):369-378. doi: 10.1016/j.fct.2018.04.051. Epub 2018 Apr 23. Erratum in: Food Chem Toxicol. 2018 Aug;118:471-472;

Finansowanie badań: NCN (projekt badawczy SONATA4)

IF₂₀₁₈= 3,775 (5-letni IF=4,550) Punkty MNiSW₂₀₁₈=40

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

Mój wkład w powstanie tej pracy o polegał na koncepcji badań, napisaniu projektu badawczego, zdobyciu funduszy na realizację badań, wykonaniu wszystkich eksperymentów (bez danych z immunohistochemii), analizie danych, interpretacji uzyskanych wyników, prezentacji otrzymanych wyników badań, napisaniu publikacji i odpowiedzi na recenzje. Mój udział oceniam na 90%.

P.7.Daujatz-Chavanieu M, **Kot M***, Albumin is a secret factor involved in multidirectional interactions among the serotonergic, immune and endocrine systems that supervises the mechanism of CYP1A and CYP3A regulation in the liver. *Pharmacology & Therapeutics* 2020 Jun 23:107616. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107616.

IF₂₀₂₀= 10.557 (5-letni IF₂₀₁₉=11,402) Punkty MNiSW₂₀₂₀=200

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i napisaniu publikacji oraz odpowiedzi na recenzje. Mój udział oceniam na 90%.

*** autor korespondencyjny**

IF_{total}=32,687 Punkty MNiSW_{total}=410

Deklaracje wkładu współautorów są zawarte w Załączniku 6.

4.3. Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania;

Wprowadzenie

Wątroba jest głównym centrum metabolicznym organizmu, przez to jest stale narażona na uszkodzenie, spowodowane bezpośrednim działaniem leków, toksyn, suplementów diety, lub pośrednim działaniem tych substancji, poprzez ich metabolity reaktywne.

Znajdujące się w wątrobie izoenzymy cytochromu P450 (CYP) należące do rodzin CYP1, CYP2 i CYP3 są odpowiedzialne: za metaboliczną aktywację lub inaktywację większości leków i wielu toksyn. Co więcej, obserwuje się spore różnice międzysobnicze w aktywności tych

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

izoenzymów P450 (CYP) u ludzi, które mogą zmniejszać lub zwiększać podatność organizmu na korzystne, lub toksyczne efekty związków chemicznych. Znaczną część tych różnic międzysobicznych można łatwo wytłumaczyć przy pomocy polimorfizmów genetycznych, które powodują zmianę aktywności i/lub ekspresji genu *CYP*. Nadal jednak, pozostaje sporo różnic w aktywności izoenzymów P450 (CYP), których nie można wyjaśnić przy pomocy tylko czynników genetycznych. Leki, hormony, cytokiny, ontogeneza, dieta i toksyny także wpływają na regulację izoenzymów CYP i z całą pewnością modulacja tymi czynnikami toruje drogę dla rozwoju nowych strategii terapeutycznych, potrzebnych podczas leczenia chorób przewlekłych i w terapii przeciwnowotworowej. Co więcej lista tych czynników stale się powiększa.

Układ noradrenergiczny i serotonergiczny mózgu to kolejne nowe, nieznanne wcześniej czynniki zaangażowane w regulację izoenzymów CYP w wątrobie (**Kot & Daniel, 2011; Kot et al., 2012**). Opublikowanie wyników wstępnych badań (**Kot & Daniel, 2011; Kot et al., 2012**) umożliwiło dalszą swobodną eksplorację tego tematu w Zakładzie Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków. Warto podkreślić, że moja prezentacja tych wyników w trakcie kursu „FEBS Advanced Course: Cytochrome P450 systems: from structure to application”, w którym uczestniczyłam we wrześniu 2008 na Słowenii dzięki stypendium FEBS (Federacja Europejskich Towarzystw Biochemicznych), została wyróżniona w kategorii „hot topic”. Podobnie wyniki te zostały dostrzeżone podczas warsztatów ECNP (5-8.03.2009, Nicea, Francja), w których uczestniczyłam dzięki wygraniu finansowania z ECNP (Europejskie Kolegium Neuropsychofarmakologii) i zostałam zaproszona do wygłoszenia referatu na ten temat (tytuł referatu: The brain noradrenergic and serotonergic systems as unknown factors regulating the activity of cytochrome P450) podczas 22 kongresu ECNP (12-16.09.2009, Stambuł, Turcja), w którym mogłam uczestniczyć dzięki zdobyciu kolejnego finansowania z ECNP.

Kluczową strukturą mózgu, która scala informacje z centralnego układu noradrenergicznego i serotonergicznego, i kontroluje uwalnianie hormonów przysadki jest podwzgórze (**Kot & Daniel, 2011**). Dlatego też centralna neuroendokrynną regulacja izoenzymów cytochromu P450 może zachodzić; na poziomie podwzgórza i na poziomie przysadki mózgowej (**Kot & Daniel, 2011**) i dlatego aktywacja układu noradrenergicznego i/lub serotonergicznego może stymulować wydzielanie hormonów przysadki i wpływać na ekspresję cytochromu P450 w wątrobie za pośrednictwem hormonu wzrostu, kortykosteronu i hormonów tarczycy (**Kot & Daniel, 2011**). Hormony te, poprzez działanie na swoje receptory mogą aktywować wiele ścieżek sygnalizacyjnych, a zatem oddziaływać bezpośrednio lub pośrednio z różnymi czynnikami

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

transkrypcyjnymi (np. NF- κ B, AP-1) i receptorami jądrowymi (np. CAR, PXR, AhR) zaangażowanymi w kontrolę ekspresji genów CYP w wątrobie (**Kot & Daniel 2011; Kot & Daujat-Chavanieu, 2016; Kot & Daujat-Chavanieu, 2018; Daujat-Chavanieu & Kot, 2020**).

W tym miejscu należy zaznaczyć, że badania ostatnich lat wskazały serotoninę (5-hydroksytryptamina, 5-HT) w surowicy krwi jako cel farmakologiczny w chorobach wątroby (Lesurtel et al., 2012). Wiadomo, że serotonina odgrywa kluczową rolę w procesie kancerogenezy oraz regeneracji wątroby, dzięki kontrolowaniu wielu procesów fizjologicznych, odpowiedzialnych między innymi: za regenerację wątroby, proces zwłóknienia wątroby, wydzielanie insuliny, funkcję naczyń i odpowiedź immunologiczną (Lesurtel et al., 2006; Lesurtel et al., 2012). Co więcej, serotonina kontroluje też rozwój mózgu i jest krytycznym czynnikiem w patofizjologii wielu neurologicznych chorób. Z kolei wiele neuropsychologicznych zaburzeń takich jak schizofrenia, depresja, zaburzenia lękowe, autyzm, i choroba Alzheimera (Zheng et al., 2018) pozytywnie koreluje z zaburzonym funkcjonowaniem wątroby. A efekty terapeutyczne niektórych leków przeciwdepresyjnych, które są zależne od ilości serotoniny w mózgu, pozytywnie korelują z poziomem tryptofanu w osoczu (**Daujat-Chavanieu & Kot, 2020**). Warto podkreślić, że tryptofan, w przeciwieństwie do innych aminokwasów, jest 80-90% związany z albuminą, więc jego transport do mózgu jest ściśle kontrolowany przez albuminę, która wiąże wolny tryptofan w osoczu (**Daujat-Chavanieu & Kot, 2020**). Natomiast albumina jest wyłącznie syntetyzowana przez hepatocyty i podlega autoregulacji. To wszystko sprawia, że albumina świetnie odnajduje się w roli tajemniczego szybko działającego obwodowego czynnika, który kontroluje dostępność tryptofanu i w konsekwencji odgrywa kluczową rolę w kontroli poziomu serotoniny w mózgu i na obwodzie (**Daujat-Chavanieu & Kot, 2020**).

W biosyntezie serotoniny kluczową rolę odgrywa hydroksylaza tryptofanu (TPH), która przekształca niezbędny egzogenny aminokwas L-tryptophan do 5-hydroksytryptofanu w mózgu i na obwodzie. Co więcej, występują dwa różne geny *Tph*: *Tph1* i *Tph2*, które kodują dwa różne homologicznie białka enzymatyczne TPH1 and TPH2, pomiędzy którymi stopień podobieństwa sekwencji wynosi 71% (Walther, 2003). Myszy z nokautem genu *Tph2* mają niski poziom serotoniny w mózgu, zaburzony wzrost i funkcję układu autonomicznego (Alenina et al., 2009). Myszy z nokautem genu *Tph1* charakteryzują się niskim poziomem serotoniny na obwodzie, ale utrzymują normalny poziom serotoniny w mózgu, ponieważ serotonina nie przechodzi przez barierę krew mózg i zachowana jest ekspresja genu *Tph2*, który kontroluje produkcję serotoniny w mózgu (Walther, 2003). Warto dodać, że większość serotoniny w organizmie powstaje przy udziale genu

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

Tph1. I co jest szczególnie ważne, serotonina obecna poza centralnym układem nerwowym może być zarówno wrogiem i przyjacielem wątroby, który w wąskim zakresie stężeń decyduje, czy proces regeneracji, czy też kancerogenezy pojawi się w wątrobie (Padickakudy et al., 2017; Mercado et al., 2011; Lesurtel et al., 2012; **Kot & Daujant-Chavanieu, 2018**).

Wpływ dysfunkcji układu serotonergicznego na regulację izoenzymów rodziny CYP1

Rodzina CYP1 obejmuje trzy geny *CYP1A1*, *CYP1B1* i *CYP1A2*. Przykuwa uwagę fakt, iż geny *CYP1A1* i *CYP1A2* pomimo, iż są lokalizowane na tym samym chromosomie, to jednak pozostają zorientowane względem siebie w przeciwną stronę (Corchero et al., 2001). Co więcej, w wątrobie tylko ekspresja genu *CYP1A2* jest wyrażana konstytutywnie (stale), aczkolwiek może być również indukowana, natomiast ekspresja genów *CYP1A1* i *CYP1B1* jest tylko indukowana w wątrobie w odpowiedzi na induktory receptora AhR (receptor węglowodorów aromatycznych). Warto podkreślić, że brak tego receptora (myszy AhR^{-/-}), prowadzi do zwłóknienia i zmniejszenia rozmiaru wątroby (Schmidt et al., 1996; Fernandez-Salguero et al., 1995).

Podrodzina CYP1A jest wysoce konserwatywną grupą izoenzymów CYP, pozbawioną ważniejszych polimorfizmów funkcjonalnych zaangażowanych w aktywację i inaktywację związków kancerogennych i leków w wątrobie (Rodriguez-Antona & Ingelman-Sundberg, 2006). A zatem, regulacja izoenzymów podrodziny CYP1A, należy do najważniejszych mechanizmów obrony organizmu przed toksycznością związków chemicznych i kancerogenezą.

Swoje badania nad regulacją izoenzymów podrodziny CYP1A rozpoczęłam od udowodnienia w trzech modelach badawczych, że układ serotonergiczny jest nowym, nieznanym wcześniej czynnikiem zaangażowanym w regulację izoenzymów CYP1A (**Kot & Daniel, 2011; Kot et al., 2012**). Selektywne uszkodzenie układu serotonergicznego, po podaniu PCA (**I model: p-chloroamfetamina**, bardzo selektywna neurotoksyna wobec zakończeń serotonergicznych, hamuje uwalnianie i wychwyt zwrotny serotoniny oraz hydroksylazę tryptofanu), lub PCPA (**II model: p-chlorofenylalanina**, inhibitor kompetycyjny hydroksylazy tryptofanu *in vitro*, który również powoduje nieodwracalną inaktywację tego enzymu *in vivo*), lub przy pomocy diety pozbawionej tryptofanu (**III model: prosta, nieinwazyjna, efektywna i bardzo selektywna metoda zaburzająca funkcjonowanie układu serotonergicznego**) doprowadziło do zwiększenia aktywności i poziomu białka izoenzymu CYP1A2 (**Kot & Daniel, 2011; Kot et al., 2012**). Wyniki te otworzyły nowy, bardzo ważny obszar badawczy nad regulacją izoenzymów podrodziny CYP1A pod kontrolą

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

układu serotonergicznego, gdyż zaburzenie funkcjonowania wątroby przyczynia się do zmniejszenia aktywności izoenzymu CYP1A2, jego białka i ekspresji genu w wielu przewlekłych chorobach np. podczas cholestazy (Klein et al., 2010), marskości (George et al., 1995) lub NAFLD (stłuszczenie wątroby wywołane przez czynniki inne niż alkohol) (Fisher et al., 2009).

Analiza poziomu noradrenaliny, dopaminy, serotoniny i ich metabolitów w wybranych strukturach mózgu (**I i II model:** podwzgórze, pień mózgu, kora mózgu, prążkowie, hipokamp; **III model:** podwzgórze, pień mózgu), potwierdziła selektywne uszkodzenie centralnego układu serotonergicznego (**Kot & Daniel, 2011; Kot et al., 2012**). Natomiast analiza poziomu serotoniny w osoczu krwi, potwierdziła również dysfunkcję obwodowego układu serotonergicznego (**Kot et al., 2012**). Podsumowując, zarówno centralny jak i obwodowy układ serotonergiczny są zaangażowane w zwiększenie aktywności i poziomu białka izoenzymów CYP1A (**Kot & Daniel, 2011; Kot et al. 2012**).

Mechanizmy regulacyjne izoenzymów podrodziny CYP1A pod kontrolą układu serotonergicznego

Uważa się, iż „serotonina jest zaangażowana we wszystko, lecz za nic nie odpowiada” (Foreword., 2008; Hodges & Richerson, 2010). Dlatego, aby uchwycić mechanizm regulacji izoenzymów podrodziny CYP1A pod kontrolą układu serotonergicznego, zastosowałam złożony schemat doświadczalny, obejmujący dysfunkcję układu serotonergicznego w warunkach prawidłowego funkcjonowania wątroby oraz dysfunkcję układu serotonergicznego w warunkach zaburzonego funkcjonowania wątroby (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2016**).

Równoczesny wzrost ekspresji genów zależnych od receptora AhR, w następstwie aktywacji receptora AhR oraz ścieżki sygnalizacyjnej MAPK/ERK i kinazy białkowej C udowodnił występowanie interakcji pomiędzy wspomnianymi ścieżkami sygnalizacyjnymi w trakcie zaburzonego funkcjonowania wątroby (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2016**). Co więcej, wzrost aktywności izoenzymu CYP1A1, podczas spadku stężenia serotoniny w surowicy krwi, wskazał na kluczową rolę obwodowego układu serotonergicznego w regulacji izoenzymu CYP1A1, z udziałem ścieżki sygnalizacyjnej kinaza białkowa C/MAPK/ERK/AhR podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2016**).

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

Wynik ten może mieć wartość terapeutyczną, gdyż modulacja odpowiedzi organizmu poprzez zmianę jego metabolizmu, to istotny mechanizm wykorzystywany podczas leczenia chorób przewlekłych oraz w terapii przeciwnowotworowej.

Wzrost stężenia czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), po dysfunkcji układu serotonergicznego w trakcie zaburzonego funkcjonowania wątroby, wskazał na możliwość wystąpienia pośredniej stymulacji receptora 5HT2A przez VEGF, pomimo spadku poziomu serotoniny w surowicy krwi (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2016**). Co więcej, znaczący wzrost poziomu białek ERK1/2 i MAPK38 we frakcji jądrowej, po dysfunkcji układu serotonergicznego podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby, zwrócił uwagę na stymulację ścieżki sygnałowej MAPK/ERK, za pośrednictwem receptora 5-HT2A i VEGFA, pomimo braku serotoniny w surowicy krwi. Z kolei, znaczący wzrost poziomu białek ERK1/2 i MAPK38 we frakcji jądrowej oraz serotoniny w surowicy krwi podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby wyeksponował możliwość stymulacji ścieżki sygnałowej MAPK/ERK, za pośrednictwem receptora 5-HT2B (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2016**).

Podsumowując, receptor 5-HT2B i w mniejszym stopniu receptor 5-HT2A pośredniczą w regulacji izoenzymów podrodziny CYP1A, podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2016**).

Wcześniejsze badania ustaliły, że ekspresja receptora 5HT2B znacząco wzrasta w nowotworze złośliwym wątroby i współgra z anty-regeneracyjnym efektem serotoniny na wątrobę (Soll et al., 2012). Z kolei, regeneracyjny wpływ serotoniny w surowicy krwi przez receptor 5HT2A jest dominujący w zdrowej tkance wątrobowej (Ruddell et al., 2006). Duży poziom VEGF, otrzymany w moich badaniach po dysfunkcji układu serotonergicznego podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby, sugeruje możliwość wystąpienia patologicznej angiogenezy oraz zwiększenie ryzyka wystąpienia nowotworu (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2016**). Wskazuje również na ostatecznie niezdefiniowaną rolę 5-HT2A w procesie regeneracyjnym wątroby.

Podsumowując, pomiar aktywności izoenzymu CYP1A1 może być markerem dysfunkcji obwodowego układu serotonergicznego podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby i w przyszłości, może odegrać kluczową rolę podczas kontrolowania regeneracyjnego i kancerogennego oddziaływania serotoniny na uszkodzoną wątrobę.

Warto dodać, na co zwróciłam uwagę w dyskusji, że istnieje możliwość występowania mechanizmu dezaktywacji serotoniny, na drodze sprzężenia z kwasem glukuronowym, w

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

następstwie aktywacji receptora AhR i zwiększenia ekspresji *UGT1A* (Kot & Daujat-Chavanieu, 2016; Daujat-Chavanieu & Kot, 2020). Ten mechanizm będzie w przyszłości badany.

W przeciwieństwie do indukcji aktywności izoenzymu CYP1A1, w następstwie aktywacji receptora AhR, zaburzenie funkcjonowania wątroby przyczyniło się do zmniejszenia aktywności izoenzymu CYP1A2, jego białka i ekspresji genu. Ten efekt jest konsekwencją odmiennej regulacji genów CYP1A1 i CYP1A2 pod kontrolą układu serotonergicznego (Kot & Daujat-Chavanieu, 2016). Faktem jest, że obecność miejsc wiązania czynników transkrypcyjnych HNF; takich jak HNF1 i HNF4 α , w obszarze między genami *CYP1A1* i *CYP1A2*, wpływa na możliwość wystąpienia odmiennej regulacji transkrypcji tych dwóch izoenzymów. Dlatego też, znaczna redukcja poziomu białka czynnika transkrypcyjnego HNF4 α , bez współistniejącej zmiany w ekspresji genu *HNF4 α* i *HNF1 α* , wskazała nieefektywną interakcję pomiędzy tymi dwoma czynnikami transkrypcyjnymi, podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby (Kot & Daujat-Chavanieu, 2016). Co więcej, dysfunkcja układu serotonergicznego podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby, nie była w stanie naprawić tej interakcji pomiędzy HNF4 α i HNF1 α pomimo, iż kontroluje to wzajemne oddziaływanie czynników transkrypcyjnych w zdrowej tkance wątrobowej, i pośredniczy we wzmacnieniu ekspresji genu *HNF1 α* , co było widoczne po dysfunkcji układu serotonergicznego w trakcie prawidłowego funkcjonowania wątroby (Kot & Daujat-Chavanieu, 2016). Tę konkluzję wyraźnie potwierdza wzrost ekspresji genu *CYP1A2* (Kot & Daujat-Chavanieu, 2016) i badania z wykorzystaniem zwierząt karmionych dietą pozbawioną tryptofanu, która spowodowała istotne statystycznie zwiększenie poziomu białka, i aktywności izoenzymu CYP1A2 (Kot et al., 2012) oraz badania z wykorzystaniem myszy pozbawionych genu *HNF1 α* , które potwierdziły pozytywną regulację CYP1A2 przez HNF1 α (Cheung et al., 2003) a także silna interakcja pomiędzy HNF4 α i HNF1 α (Eeckhoute et al., 2004).

Ponadto niewielki wzrost aktywności i poziomu białka izoenzymu CYP1A2, po dysfunkcji układu serotonergicznego w czasie zaburzonego funkcjonowania wątroby potwierdza, że konstytutywna i indukowana ekspresja izoenzymu CYP1A2, są regulowane przez dwa różne mechanizmy, zależne od stanu fizjologicznego tkanki wątrobowej (Kot & Daujat-Chavanieu, 2016). Co więcej, aktywacja receptora AhR po dysfunkcji układu serotonergicznego w czasie zaburzonego funkcjonowania wątroby miała tylko niewielki wpływ na indukcję izoenzymu CYP1A2 (Kot & Daujat-Chavanieu, 2016). Warto zaznaczyć, że zarówno konstytutywna jak i indukowana ekspresja CYP1A2 jest ograniczona do wątroby. Z kolei, badania z udziałem myszy

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

pozbawionych receptora AhR potwierdziły, że konstytutywna ekspresja CYP1A2 jest AhR-niezależna, natomiast indukowana ekspresja CYP1A2 jest regulowana tylko w odpowiedzi na induktory receptora AhR (Kawasaki et al., 2014; **Daujat-Chavanieu & Kot, 2020**).

Fakt, że receptor AhR może być odpowiedzialny za funkcjonalne zmiany w tarczycy, a także ścieżki sygnalizacyjne zależne od hormonów tarczycy mogą wpływać na AhR receptor (Kohn, 2000), generuje pytanie, czy obserwowana „superindukcja” genów docelowych receptora AhR po dysfunkcji układu serotonergicznego w trakcie zaburzonego funkcjonowania wątroby jest związana z zaburzeniem homeostazy hormonów tarczycy. W dodatku, podanie PCPA (*p-chlorofenylalanina*) również przyczynia się do wzrostu stężenia tyroksyny (Masalova & Saprnov, 2009). Znaczna redukcja ekspresji genu receptora *TRβ* i jego białka równoległe z istotnym statystycznie wzrostem ekspresji genu receptora *TRα* i jego białka podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby oraz po dysfunkcji układu serotonergicznego w czasie zaburzonego funkcjonowania wątroby, sugeruje uwolnienie aktywności transkrypcyjnej *TRα* (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2016**). Co więcej, zwiększenie ekspresji genu *TRα* i poziomu białek dwóch izoform receptora *TRα*, w szczególności *TRα2* (*TRα1* i *TRα2*, ta ostatnia jest pozbawiona domeny wiążącej hormony tarczycy) po dysfunkcji układu serotonergicznego wskazują, że układ serotonergiczny może kontrolować regulację izoenzymów CYP1A, bez pośrednictwa hormonów tarczycy podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2016**). Co więcej, zmniejszenie stężenia tyroksyny, równoległe ze zwiększeniem wydzielania hormonu tyreotropowego (TSH), sugeruje stymulację procesu glukuronidacji hormonów tarczycy, w wyniku aktywacji receptora AhR i zwiększenia ekspresji genu *UGT1A* (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2016**). Dysfunkcja układu serotonergicznego podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby intensyfikuje ten efekt, prowadząc do zmniejszenia poziomów T4 i T3.

A zatem, wzajemna interakcja pomiędzy układem serotonergicznym i regulacją izoenzymów podrodziny CYP1A jest zależna od stanu fizjologicznego wątroby, i może być obserwowana bez oddziaływania hormonów tarczycy. Jednakże, aktywacja receptora AhR może prowadzić do naruszenia fizjologicznej równowagi hormonów tarczycy, podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby. Z kolei, interakcja albuminy z hormonami tarczycy nadzoruje mechanizm CYP1A regulacji w wątrobie i aspekt ten został obszernie przedyskutowany w mojej publikacji (**Daujat-Chavanieu & Kot, 2020**).

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

Wpływ dysfunkcji układu serotonergicznego na regulację izoenzymu CYP2C11 i izoenzymów podrodziny CYP3A

Wirusowe zapalenie wątroby, nadmierne spożywanie alkoholu, leki, czynniki genetyczne, nadwaga, suplementy diety często przyczyniają się do zaburzenia funkcjonowania wątroby i zmienionej produkcji cytokin pro-zapalnych. Zakłócenie produkcji cytokin koreluje z zaburzeniem uwalniania hormonu wzrostu i glukokortykoidów, przez co wpływa na regulację wielu ścieżek sygnalizacyjnych, które odgrywają istotną rolę w kontrolowaniu ekspresji izoenzymu CYP2C11 i izoenzymów podrodziny CYP3A, poprzez regulowanie aktywności transkrypcyjnej receptorów jądrowych (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2018**). Warto dodać, że izoenzymy CYP2C11 i CYP3A2 są szczurzymi odpowiednikami ludzkich izoenzymów CYP2C9 i CYP3A4, które metabolizują większość leków stosowanych w klinice do leczenia ludzi (Zanger & Schwab, 2013).

Badania nad regulacją izoenzymu CYP2C11 i izoenzymów podrodziny CYP3A rozpoczęłam od udowodnienia w trzech modelach badawczych, że układ serotonergiczny jest zaangażowany, w fizjologiczną regulację izoenzymu CYP2C11 i izoenzymów podrodziny CYP3A.

Dootrzewnowe podanie selektywnych neurotoksyn układu serotonergicznego: PCA, (**I model:** *p-chloroamfetamina*) oraz PCPA (**II model:** *p-chlorofenylalanina*) spowodowało selektywnie uszkodzenie układu serotonergicznego w mózgu, co potwierdziłam pomiarem poziomu noradrenaliny, dopaminy, serotoniny i 5-HIAA (kwas 5-hydroksyindolooctowy, metabolit serotoniny) w 6 strukturach mózgu (podwzgórze, korze mózgowej, prążkowiu, hipokampie, móżdżku i pniu mózgu). Zarówno PCA jak i PCPA nie wpłynęły na zmianę stężenia NA i DA w badanych regionach mózgu (**Kot & Daniel, 2011**). W tym samym czasie, zastosowane czynniki spowodowały, zmniejszenie aktywności izoenzymów CYP2C11 i izoenzymów podrodziny CYP3A, oraz poziomu białka izoenzymu CYP2C11 (**Kot & Daniel, 2011**). Nieoczekiwanie dieta pozbawiona tryptofanu (**III model**) również zmniejszyła aktywność i poziom białka izoenzymu CYP2C11, lecz równocześnie spowodowała wzrost aktywności i poziomu białka izoenzymów podrodziny CYP3A (**Kot et al., 2012**). W dodatku spowodowała również selektywną dysfunkcję układu serotonergicznego w mózgu, co zostało potwierdzone pomiarem poziomu noradrenaliny, dopaminy, serotoniny i ich metabolitów w podwzgórze i pniu mózgu (**Kot et al. 2012**). W tym samym czasie doprowadziła również do obniżenia poziomu serotoniny w osoczu co zostało silnie zaakcentowane po trzech tygodniach podawania diety. Tym samym potwierdzając kluczową rolę obwodowego układu serotonergicznego w regulacji cytochromu izoenzymu CYP2C11 i izoenzymów podrodziny CYP3A w wątrobie (**Kot et al., 2012**).

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

Jak wiemy serotonina jest zaangażowana w interakcję układu nerwowego i immunologicznego, i stymuluje polaryzację makrofagów poprzez receptory serotonergiczne 5-HT₇ i 5-HT_{2B}, które są obecne w wątrobowych komórkach Kupffera oraz makrofagach nowotworowych (Young & Matthews, 1995; de las Casas-Engel et al., 2013; D’Mello & Swain, 2014). Pokazano również, że funkcjonalny receptor 5-HT₇ w hepatocytach jest zaangażowany w proliferację hepatocytów (Svejda et al., 2013). Dlatego w swoich kolejnych badaniach, postanowiłam bliżej się przyjrzeć receptorom 5-HT_{1B} i 5-HT₇, których stymulacja przez serotoninę, odpowiednio negatywnie i pozytywnie koreluje z sygnalizacją zależną od cAMP kinazą białkową A (PKA) (Kot & Daujat-Chavanieu, 2018).

Podczas zaburzonej funkcji wątroby, poziom serotoniny w surowicy krwi był istotnie statystycznie zwiększony, równocześnie z niewielkim wzrostem poziomu białka kinazy białkowej A zależnej od cAMP (PKA), zwiększoną ekspresją genu receptora 5-HT_{1B} i ekspresją genu *c-myc* oraz poziomem białka, i ekspresją genu receptora 5-HT₇ (Kot & Daujat-Chavanieu, 2018). Co więcej, zaburzona funkcja wątroby pozytywnie korelowała ze znacznym wzrostem poziomu TGF- β w surowicy, który mógł doprowadzić do zwiększonego poziomu serotoniny w surowicy, w następstwie jej uwolnienia z aktywowanych płytek krwi (Kot & Daujat-Chavanieu, 2018). Kiedy zwierzęta otrzymywały dietę pozbawioną tryptofanu przez trzy tygodnie, poziom serotoniny w surowicy krwi był istotnie statystycznie zmniejszony, podczas gdy poziom białka receptora 5-HT₇ i kinazy białkowej A zależnej od cAMP (PKA) były zwiększone (Kot & Daujat-Chavanieu, 2018). Ekspresja genu *c-myc* wykazywała tendencję do spadku (Kot & Daujat-Chavanieu, 2018). Dysfunkcja układu serotonergicznego podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby zmniejszyła poziom serotoniny w surowicy krwi, w porównaniu do zwierząt z zaburzoną funkcją wątroby, i zwiększyła w porównaniu do zwierząt z dysfunkcją układu serotonergicznego podczas prawidłowego funkcjonowania wątroby (Kot & Daujat-Chavanieu, 2018). Co więcej, dysfunkcja układu serotonergicznego podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby zmniejszyła poziom ekspresji genu i białka receptora 5-HT_{1B}, i symultanicznie zwiększyła poziom białka receptora 5-HT₇, i poziom ekspresji genu *c-myc* w porównaniu do zwierząt nietraktowanych (Kot & Daujat-Chavanieu, 2018). Dodatkowo, poziom białka kinazy białkowej A zależnej od cAMP (PKA) zmniejszył się w porównaniu do tego, który był obserwowany po dysfunkcji układu serotonergicznego podczas prawidłowej funkcji wątroby (Kot & Daujat-Chavanieu, 2018). Równoczesny spadek poziomu białek 5-HT_{1B} i PKA, w odpowiedzi na dysfunkcję układu serotonergicznego podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby sugeruje, że receptor 5-HT_{1B}

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

jest bezpośrednio stymulowany przez serotoninę w surowicy (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2018**). Jednakże serotonina w surowicy krwi, po dysfunkcji układu serotonergicznego w trakcie zaburzonego funkcjonowania wątroby, tylko nieznacznie, aczkolwiek istotnie statystycznie wzrosła, w porównaniu do zwierząt, u których dysfunkcja układu serotonergicznego nastąpiła podczas prawidłowej funkcji wątroby (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2018**). Jednym z możliwych wyjaśnień, tego niewielkiego wzrostu może być uwolnienie serotoniny z mniejszych źródeł serotoniny na obwodzie, takich jak: limfocyty, makrofagi, czy też komórki tuczne, po to aby stymulować 5-HT_{1B} receptor. Ta obserwacja może mieć kluczowe znaczenie terapeutyczne, gdyż to właśnie małe wahania poziomu stężenia serotoniny w surowicy krwi decydują, czy proces regeneracji, czy też kancerogenezy pojawi się w wątrobie.

Mechanizmy regulacyjne izoenzymu CYP2C11 pod kontrolą układu serotonergicznego

Hormon wzrostu, wydzielany przez przysadkę mózgową odgrywa kluczową rolę w regulacji izoenzymu CYP2C11, a usunięcie przysadki skutkuje znaczącym zmniejszeniem ekspresji genu *CYP2C11* (Waxman & Holloway, 2009). Aktywacja ścieżki sygnalizacyjnej JAK2/STAT5b przez hormon wzrostu, prowadząca do zwiększenia ekspresji genu *CYP2C11*, jest jedną z najlepiej poznanych ścieżek sygnalizacyjnych zaangażowanych w regulację tego izoenzymu (Choi & Waxman, 2000b; Choi & Waxman, 2000a). Jednakże, w obszarze promotora genu *CYP2C11* znajduje się sekwencja kontrolowana przez interleukinę-1 β (IL-1 β) i ekspresja genu *CYP2C11* może być szybko obniżana przez IL-1 β (Wright & Morgan, 1990; Chen et al., 1995; Sewer & Morgan, 1998). Otrzymany w moich badaniach, spadek poziomu hormonu wzrostu podczas zwiększonej produkcji IL-1 β potwierdza kluczową rolę IL-1 β w regulacji CYP2C11 podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby oraz podczas prawidłowej funkcji wątroby z dysfunkcją układu serotonergicznego (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2018**). Niemniej jednak, rozbieżność w poziomie białka izoenzymu CYP2C11 podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby oraz w czasie prawidłowej funkcji wątroby z dysfunkcją układu serotonergicznego, wskazuje na różne mechanizmy molekularne, leżące u podstaw obserwowanego zmniejszenia ekspresji genu CYP2C11. Co więcej, obecność białka CYP2C11 podczas prawidłowej funkcji wątroby z dysfunkcją układu serotonergicznego wskazuje na obecność mechanizmu ochronnego pod kontrolą układu serotonergicznego, który zabezpiecza białko izoenzymu CYP2C11 przed degradacją (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2018**). Z kolei dysfunkcja układu serotonergicznego

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby doprowadziła do zmniejszenia poziomu IL-1 β oraz wyciszenia ekspresji genu *IGF-1*, który jest docelowym genem ścieżki sygnalizacyjnej zależnej od STAT5b, wskazując tym samym, na obecność interakcji pomiędzy ścieżką sygnalizacyjną zależną od IL-1 β i ścieżką sygnalizacyjną zależną od STAT5b pod kontrolą układu serotonergicznego (Kot & Daujat-Chavanieu, 2018). Zaobserwowany jednocześnie spadek poziomu białka JAK2 podczas wzrostu poziomu białek JAK1, STAT6 i SOCS1, potwierdza aktywację negatywnych regulatorów ścieżki sygnalizacyjnej JAK2/STAT5b, w następstwie dysfunkcji układu serotonergicznego w trakcie zaburzonego funkcjonowania wątroby (Kot & Daujat-Chavanieu, 2018). A zatem, dysfunkcja układu serotonergicznego podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby, aktywuje ścieżkę sygnalizacyjną JAK1/STAT6/SOCS1, która przyczynia się do wyciszenia ekspresji genu *CYP2C11* (Kot & Daujat-Chavanieu, 2018). Warto podkreślić jest fakt, że *SOCS-1* jest genem przeciwnowotworowym, który utrudnia przebieg procesu kancerogenezy, poprzez zmniejszanie przewlekłego stanu zapalnego. Co więcej, równoczesny wzrost poziomu testosteronu, serotoniny w surowicy krwi, IL-4 i białka STAT6, pozwala uchwycić kolejny, ważny mechanizm: testosteron - IL-4 - STAT6, pod kontrolą układu serotonergicznego w trakcie zaburzonego funkcjonowania wątroby (Kot & Daujat-Chavanieu, 2018; Daujat-Chavanieu & Kot, 2020). Kluczową rolę w tym mechanizmie odgrywa interakcja albuminy z testosteronem, która w znacznym stopniu determinuje wzajemną zależność pomiędzy poziomem testosteronu i funkcjonowaniem układu serotonergicznego szeroko analizowaną w mojej pracy (Daujat-Chavanieu & Kot, 2020). Zapewne nie bez znaczenia jest również fakt, że uszkodzenie wątroby obniża wydzielanie gonadoliberyny przez podwzgórze i może prowadzić do wtórnego hipogonadyzmu (Mowat et al., 1976).

Podsumowując, aktywność izoenzymu CYP2C11 jest kontrolowana przez różne wzajemnie zależne mechanizmy regulatorowe. Zmiana profilu cytokinowego pod kontrolą układu serotonergicznego odgrywa kluczową rolę w regulacji izoenzymu CYP2C11, poprzez oddziaływanie na potranskrypcyjny i potranslacyjny proces. Co więcej, podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby kluczową rolę, w obniżeniu ekspresji CYP2C11 pod kontrolą układu serotonergicznego, odgrywa interakcja IL-4/JAK1/STAT6/SOCS1, która jest mechanizmem represyjnym ścieżki sygnalizacyjnej JAK2/STAT5b (Kot & Daujat-Chavanieu, 2018). Kolejnym alternatywnym mechanizmem jest zależność testosteron - IL-4 – STAT6, która także jest pod kontrolą układu serotonergicznego w trakcie zaburzonego funkcjonowania wątroby (Kot & Daujat-Chavanieu, 2018).

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

Wszystkie przedstawione mechanizmy mogą odgrywać kluczową rolę podczas kontrolowania procesu regeneracji wątroby.

Mechanizmy regulacyjne izoenzymów podrodziny CYP3A pod kontrolą układu serotonergicznego

W przypadku izoenzymu CYP3A2, usunięcie przysadki nie wpływa na zmniejszenie ekspresji tego genu (Waxman & Holloway, 2009). W swoich badaniach wskazałam możliwość występowania niegenomowego mechanizmu regulującego izoenzymy CYP3A1 i CYP3A2 podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2018**). Poziom ekspresji genów podrodziny *CYP3A* nie zmienił się, natomiast znacząco zmalał poziom białka i aktywności tych izoenzymów (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2018**). Aktywacja izoenzymów podrodziny *CYP3A* na poziomie transkrypcji, była obecna po dysfunkcji układu serotonergicznego w trakcie prawidłowego funkcjonowania wątroby. Co więcej, aktywność tych izoenzymów także wzrosła, podczas gdy poziom białka izoenzymu CYP3A2 nie zmienił się, tym samym wskazując, że potranslacyjna stabilizacja tego izoenzymu, także jest pod kontrolą układu serotonergicznego (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2018**). Dysfunkcja układu serotonergicznego podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby doprowadziła do zmniejszenia ekspresji genów *CYP3A1* i *CYP3A2* oraz spadku poziomu białka i aktywności izoenzymów podrodziny *CYP3A*, wskazując tym samym na udział układu serotonergicznego w kontrolowaniu mechanizmu potranskrypcyjnego i potranslacyjnego tych izoenzymów (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2018**). Zaobserwowany zmieniony profil immunologiczny (z pro-zapalnego na przeciw-zapalny), zasugerował kluczową rolę receptora glukokortykoidowego w tym mechanizmie (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2018**). Wiadomo, że receptor glukokortykoidowy (GR) odgrywa kluczową rolę w regulacji transkrypcji mediatorów układu immunologicznego, poprzez zmniejszanie (IL-1 β , TNF α i IL-6) oraz stymulację (IL-4 i TGF- β , dane kontrowersyjne) produkcji dużej liczby cytokin pro-zapalnych i przeciw-zapalnych (Elenkov, 2004; Franchimont, 2004). Co więcej, GR uczestniczy w PXR-zależnej indukcji ekspresji genów podrodziny *CYP3A* poprzez unikalny integracyjny mechanizm (Huss & Kasper, 2000; Pascussi et al., 2008; De Martin et al., 2014). W moich badaniach, wzrost poziomu białka receptora jądrowego PXR, ważnego regulatora ekspresji *CYP3A* był obecny tylko po dysfunkcji układu serotonergicznego podczas prawidłowego funkcjonowania wątroby. A zatem wzrost aktywności izoenzymu *CYP3A* w następstwie aktywacji PXR po

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

dysfunkcji układu serotonergicznego może być nowym markerem zdrowej wątroby (**Daujat-Chavanieu & Kot, 2020**). Z kolei dysfunkcja układu serotonergicznego podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby skutkowałą, zmniejszeniem poziomu białka receptora GR i wzrostem poziomu białek STAT6 oraz ERK1/2 w jądrowej frakcji wątroby, wskazując tym samym na wystąpienie warunków korzystnych do zmiany fosforylacji receptora GR, decydującej o subkomórkowej lokalizacji białka GR (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2018**).

Podsumowując, aktywność izoenzymów podrodziny CYP3A jest kontrolowana przez różne wzajemnie zależne mechanizmy regulatorowe. Zmiana profilu cytokinowego pod kontrolą układu serotonergicznego odgrywa kluczową rolę w regulacji izoenzymów podrodziny CYP3A, poprzez oddziaływanie na potranskrypcyjny i potranslacyjny proces. Co więcej, podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby, kluczową rolę w obniżeniu ekspresji izoenzymów podrodziny CYP3A pod kontrolą układu serotonergicznego odgrywa zależność IL-4/JAK1/STAT6/SOCS1, mechanizm represyjny ścieżki sygnalizacyjnej JAK2/STAT5b. Kolejnymi alternatywnymi mechanizmami są testosteron - IL-4 – STAT6 oraz ERK1/2/GR/STAT6, pod kontrolą układu serotonergicznego w trakcie zaburzonego funkcjonowania wątroby, (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2018; Daujat-Chavanieu & Kot, 2020**).

Mechanizmy te wydają się być ważne podczas kontrolowania procesu regeneracji wątroby i co istotne powiązane z zakłóceniem mechanizmu autoregulacji procesu syntezy albuminy, która jest świeżo wytypowanym nowym czynnikiem obwodowym kontrolującym poziom serotoniny w mózgu i na obwodzie (**Daujat-Chavanieu & Kot, 2020**).

Wydaje się, że ocena wpływu dysfunkcji układu serotonergicznego na indukcję lub inhibicję izoenzymów CYP, może być kluczowym etapem podczas oszacowywania ryzyka wystąpienia niespodziewanego, polekowego uszkodzenia wątroby, które nie jest bezpośrednio związane z dawką leku. Jednakże lek, sam w sobie, też może to ryzyko zwiększać. Przykładowo, lurasidon jest dobrze tolerowanym drugiej generacji atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, metabolizowanym głównie przez izoenzym CYP3A (Caccia, 2011; Chiu et al., 2014). Jednakże, izoenzym CYP3A ma allosteryczną naturę i może podlegać autoaktywacji, i/lub heteroaktywacji (Witherow & Houston, 1999; Hlavica & Lewis, 2001).

Związanie lurasidonu z izoenzymem CYP3A, może prowadzić do utworzenia reaktywnych metabolitów, które mogą bezpośrednio oddziaływać z białkiem CYP3A i zaburzać jego strukturę przestrzenną, co prowadzi ostatecznie do częściowego zamaskowania efektu zwiększenia

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

aktywności CYP3A przez lurasidon (**Kot et al., 2017**). Wiadomo, że możliwość tworzenia reaktywnych metabolitów może wskazywać, na zwiększone ryzyko wystąpienia niespodziewanego, polekowego uszkodzenia wątroby, które nie jest bezpośrednio związane z dawką leku. Jednakże, w warunkach chronicznego łagodnego stresu, potencjał tworzenia reaktywnych metabolitów, po związaniu leku z CYP3A, zostaje zdominowany przez inne mechanizmy, które stymulują zwiększenie aktywności izoenzymów podrodziny CYP3A (**Kot et al., 2017**). I to one odpowiadają za niskie ryzyko wystąpienia nagłego polekowego uszkodzenia wątroby u ludzi przyjmujących lurasidon, podczas leczenia depresji związanej z chorobą afektywną dwubiegunową oraz u ludzi ze schizofrenią. A jak wiadomo, podniesiony poziom ALT i AST pojawia się u około 1% pacjentów przyjmujących ten lek (Nakamura et al., 2009).

Jak wcześniej wspomniałam układ serotonergiczny odgrywa kluczową rolę w kontrolowaniu potranskrypcyjnego i potranslacyjnego procesu regulacji izoenzymów podrodziny CYP3A (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2018**). Wyraźny wzrost poziomu białka i aktywności izoenzymów podrodziny CYP3A, po długotrwałym podawaniu lurasidonu w warunkach chronicznego łagodnego stresu (**Kot et al., 2017**), sugeruje potranslacyjną modyfikację białka izoenzymu CYP3A pod kontrolą układu serotonergicznego. Jak pokazałam, wzrost aktywności izoenzymów podrodziny CYP3A po dysfunkcji układu serotonergicznego jest obserwowany podczas prawidłowej funkcji wątroby (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2018**). Z kolei dysfunkcja układu serotonergicznego podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby uniemożliwia zwiększenie aktywności izoenzymu CYP3A (**Kot & Daujat-Chavanieu, 2018**).

A zatem podsumowując te wszystkie badania można stwierdzić, że kontrola aktywności izoenzymu CYP3A u ludzi przyjmujących lek, który w swoim mechanizmie działania ma komponentę serotonergiczną i jest metabolizowany przez izoenzym CYP3A może mieć wartość terapeutyczną, i być szybkim testem kontrolującym prawidłową funkcję wątroby.

Wpływ układu serotonergicznego na regulację izoenzymów CYP2A, CYP2B, CYP2C6, CYP2D

Zastosowanie farmakologicznego uszkodzenia centralnego układu serotonergicznego przy pomocy PCA (**I model**) i PCPA (**II model**) nie wpłynęło na zmianę aktywności CYP2B, CYP2C6 i CYP2D (**Kot & Daniel, 2011**). Z kolei, niefarmakologiczne uszkodzenie centralnego i obwodowego układu serotonergicznego przy pomocy diety pozbawionej tryptofanu (**III model**),

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

doprowadziło do wzrostu aktywności izoenzymu CYP2A, CYP2B i CYP2D oraz wzrostu aktywności i poziomu białka CYP2C6 (Kot t al., 2012). Wynik ten wskazuje, że w kontrolowanie aktywności izoenzymów CYP2A, CYP2B, CYP2C6 i CYP2D w wątrobie, również może być zaangażowany obwodowy układ serotonergiczny. Dlatego też, w swoich dalszych planach badawczych, również skoncentruję się na tych enzymach.

Wpływ dysfunkcji układu noradrenergicznego na regulację izoenzymów CYP

Kolejnym nowym czynnikiem zaangażowanym w regulację izoenzymów cytochromu P450 jest układ noradrenergiczny mózgu.

Aby jednak to stwierdzić musiałam wykonać wstępne badania i oszacować, czy w ogóle układ noradrenergiczny, może wpływać na fizjologiczną ekspresję izoenzymów CYP należących do rodzin CYP1, CYP2 i CYP3. Podanie dootrzewnowe selektywnej neurotoksyny układu noradrenergicznego DSP-4 (*N-(2-chloroetylo)-N-etylo-2-bromobenzylaminy*) pozwoliło skutecznie i selektywnie uszkodzić układ noradrenergiczny w mózgu, nie zaburzając centralnego układu serotonergicznego i dopaminergicznego (Kot & Daniel, 2011). DSP-4 istotnie statystycznie zmniejszył poziom noradrenaliny w podwzgórzu, korze mózgowej, hipokampie, mózdzku i pniu mózgu. W tym samym czasie, podanie DSP-4 nie wpłynęło na poziom dopaminy i serotoniny oraz ich metabolitów w badanych strukturach mózgu (podwzgórzu, korze mózgowej, prążkowiu, hipokampie, mózdzku i pniu mózgu) (Kot & Daniel, 2011). Faktem jest jednak, że DSP-4 uszkadza zarówno centralny układ noradrenergiczny, jak i obwodowy układ noradrenergiczny (Landa et al., 1984). Dlatego też, aby maksymalnie ułatwić późniejszą interpretację wyników i skoncentrować dyskusję na potencjalnych mechanizmach, które może kontrolować centralny układ noradrenergiczny, zastosowałam dootrzewnowe, jednorazowe podanie DSP-4 do szczura w dawce 50 mg/kg i po 7 dniach pobrałam tkankę wątrobową oraz struktury mózgu do analiz. Kluczową informacją potrzebną do ustalenia takiego schematu eksperymentu, była obserwacja, że efekt uszkodzenia układu noradrenergicznego po jednorazowym, dootrzewnowym podaniu DSP-4 w dawce 50 mg/kg utrzymywał się w mózgu po 7 dniach, natomiast na obwodzie zanikał po 7 dniach (Ross, 1976).

Selektywne uszkodzenie centralnego układu noradrenergicznego spowodowało zmniejszenie aktywności izoenzymów CYP2C11, CYP2B oraz CYP3A i nie zmieniło aktywności izoenzymów

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

CYP1A2, CYP2A, CYP2C6 i CYP2D (**Kot & Daniel, 2011**). Poziom białka obniżył się dla izoenzymu CYP2C11 i nie zmienił się dla izoenzymów CYP2B i CYP3A (**Kot & Daniel, 2011**).

Powyższe badania udowodniły, że układ noradrenergiczny mózgu jest zaangażowany w fizjologiczną regulację izoenzymów CYP2C, CYP2B i CYP3A w wątrobie.

Mechanizmy regulacyjne izoenzymu podrodziny CYP3A pod kontrolą układu noradrenergicznego

Wiadomo, że GR (receptor glukokortykoidowy) uczestniczy w indukcji ekspresji genów podrodziny CYP3A poprzez unikalny integracyjny mechanizm. Co więcej, warunkowa inaktywacja genu receptora glukokortykoidowego, w komórkach zawierających β -hydroksylazę dopaminy, enzymu koniecznego do syntezy noradrenaliny, w centralnym i obwodowym układzie nerwowym udowodniła, że sygnalizacja zależna od glukokortykoidów jest niezbędna dla przetrwania komórek chromafinowych (Parlato et al., 2009). Jak wiadomo komórki chromafinowe są ważne dla prawidłowego funkcjonowania wątroby (Martinez et al., 1974). Selektywna ablacja genu receptora glukokortykoidowego w układzie noradrenergicznym doprowadziła do zmniejszenia aktywności izoenzymów podrodziny CYP3A u samic i nie wpłynęła na zmianę aktywności izoenzymów podrodziny CYP3A u samców (**Kot et al., 2013**). Ten wynik wskazuje, że pełna aktywność izoenzymów podrodziny CYP3A, może być pośrednio modyfikowana przez receptor glukokortykoidowy w układzie noradrenergicznym, podczas uzyskiwania dojrzałości płciowej. Zróżnicowanie ekspresji CYP3A pomiędzy samicą i samcem może być częściowo determinowane przez hormon wzrostu, który jest decyzyjnym czynnikiem podczas zależnej od płci regulacji izoenzymów CYP (Sakuma et al., 2002). Jednakże, żadne zmiany w poziomie hormonu wzrostu w osoczu nie były obecne u samic i samców pozbawionych genu receptora glukokortykoidowego w układzie noradrenergicznym (**Kot et al., 2013**). Wynik ten wskazał obecność dodatkowych mechanizmów, określonych przez płć, które są niezależnie od poziomu hormonu wzrostu w osoczu, zaangażowane w regulację izoenzymu CYP3A (**Kot et al., 2013**). Ta interpretacja pozostaje w zgodzie z obserwacją, że zróżnicowany płciowo profil wydzielania hormonu wzrostu jest kontrolowany przez hormony płciowe, natomiast ekspresja izoenzymów podrodziny CYP3A w trakcie rozwoju jest zmieniana przez zróżnicowany płciowo profil wydzielania hormonu wzrostu (Painson et al., 2000; Kawai et al., 2000). A zatem, regulatorowa interakcja pomiędzy hormonami płciowymi może odgrywać kluczową rolę w ekspresji CYP3A (**Kot et al., 2013**).

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

Co ciekawe, aktywność izoenzymów podrodziny CYP3A istotnie statystycznie wzrosła w warunkach umiarkowanego stresu, tylko u zwierząt pozbawionych genu receptora glukokorykoidowego w układzie noradrenergicznym, obu płci (**Kot et al., 2013**). Efekt ten nie był obserwowany u zwierząt kontrolnych, z funkcjonalnym genem receptora glukokorykoidowego w układzie noradrenergicznym, u obu płci (**Kot et al., 2013**). Wynik ten pokazał, że w warunkach umiarkowanego stresu, aktywność izoenzymów podrodziny CYP3A może być również regulowana, niezależnie od receptora glukokorykoidowego w układzie noradrenergicznym (**Kot et al., 2013**).

Posumowanie

P.1 Cel: *Próba oszacowania czy centralny układ noradrenergiczny i serotonergiczny mogą wpływać na zmianę ekspresji izoenzymów cytochromu P450 należących do rodzin CYP1-3 w wątrobie.*

Za najważniejsze osiągnięcia pracy P.1 uważam udowodnienie, że:

- a) selektywne uszkodzenie centralnego układu noradrenergicznego wpływa na zmniejszenie aktywności izoenzymów CYP2C11, CYP2B oraz CYP3A, ale nie zmienia aktywności izoenzymów CYP1A2, CYP2A, CYP2C6 i CYP2D. Dodatkowo obniża poziom białka izoenzymu CYP2C11 i nie zmienia dla izoenzymów CYP2B i CYP3A;
- b) selektywne uszkodzenie centralnego układu serotonergicznego wpływa na wzrost aktywności i poziomu białka izoenzymu CYP1A2, podczas równoczesnego zmniejszenia aktywności izoenzymów CYP2C11 i CYP3A oraz braku wpływu na aktywność izoenzymów CYP2A, CYP2B, CYP2C6 i CYP2D;

P.2 Cel: *Pokazanie równoczesnej zmiany ekspresji i aktywności izoenzymów cytochromu P450 oraz poziomu serotoniny w mózgu i osoczu krwi w następstwie usunięcia tryptofanu z diety.*

Za najważniejsze osiągnięcia pracy P.2 uważam udowodnienie, że:

- a) usunięcie tryptofanu z diety powoduje selektywne zaburzenie funkcjonowania centralnego i obwodowego układu serotonergicznego co przekłada się na wzrost aktywności i poziomu białka izoenzymów CYP1A oraz CYP3A podczas równoczesnego zmniejszenia aktywności i poziomu białka izoenzymu CYP2C11. Dodatkowo wpływa na wzrost aktywności izoenzymów CYP2A, CYP2B, CYP2C6 i CYP2D;

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

P.3 Cel: *Sprawdzenie czy usunięcie receptora glukokortykoidowego w układzie noradrenergicznym może zmienić aktywność izoenzymów podrodziny CYP3A w wątrobie*

Za najważniejsze osiągnięcia pracy P.3 uważam udowodnienie, że:

- a) selektywna abłacja genu receptora glukokortykoidowego w układzie noradrenergicznym doprowadziła do zmniejszenia aktywności izoenzymów podrodziny CYP3A u samic i nie wpłynęła na zmianę aktywności izoenzymów podrodziny CYP3A u samców.
- b) istotny statystycznie wzrost aktywności izoenzymów podrodziny CYP3A u obu płci w warunkach umiarkowanego stresu występuje tylko u zwierząt pozbawionych genu receptora glukokortykoidowego w układzie noradrenergicznym

P.4 Cel: *Zdefiniowanie mechanizmów regulacyjnych izoenzymów podrodziny CYP1A pod kontrolą układu serotonergicznego, podczas prawidłowego i zaburzonego funkcjonowania wątroby*

Za najważniejsze osiągnięcia pracy P.4 uważam udowodnienie, że:

- a) obwodowy układ serotonergiczny odgrywa kluczową rolę w aktywacji receptora AhR
- b) dysfunkcja układu serotonergicznego podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby prowadzi do superindukcji genów docelowych receptora AhR;
- c) aktywacja kinazy białkowej C pojawia się podczas dysfunkcji układu serotonergicznego w trakcie zaburzonego funkcjonowania wątroby;
- d) receptor 5-HT_{2B} i w mniejszym stopniu receptor 5-HT_{2A} pośredniczą w regulacji izoenzymów podrodziny CYP1A podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby;
- e) regulacja izoenzymów podrodziny CYP1A jest uzależniona od stanu fizjologicznego wątroby, który jest kontrolowany przez układ serotonergiczny;
- f) indukcja genów w następstwie aktywacji receptora AhR może być obserwowana bez angażowania hormonów tarczycy

P.5 Cel: *Określenie wpływu systematycznego, długotrwałego podawania lurasidonu na aktywność izoenzymów cytochromu P450 w normalnych warunkach oraz podczas chronicznego łagodnego stresu (zwierzęcy model depresji)*

Za najważniejsze osiągnięcia pracy P.5 uważam udowodnienie, że:

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

- a) systematyczne, długotrwałe podawanie lurasidonu w warunkach chronicznego łagodnego stresu prowadzi do zwiększenia aktywności izoenzymów podrodziny CYP3A (główny enzym odpowiedzialny za metabolizm lurasidonu u ludzi) pomimo, że chroniczne podawanie lurasidonu może przyczyniać się do tworzenia reaktywnych metabolitów niszczących strukturę przestrzenną białka CYP3A;
- b) systematyczne, długotrwałe podawanie lurasidonu w normalnych warunkach oraz podczas chronicznego łagodnego stresu prowadzi do zmniejszenia aktywności i poziomu białka CYP2C11
- c) systematyczne, długotrwałe podawanie lurasidonu w warunkach chronicznego łagodnego stresu prowadzi do zwiększenia aktywności izoenzymów podrodziny CYP2B.

P.6 Cel: *Zdefiniowanie mechanizmów regulacyjnych izoenzymu CYP2C11 i izoenzymów podrodziny CYP3A pod kontrolą układu serotonergicznego, podczas prawidłowego i zaburzonego funkcjonowania wątroby.*

Za najważniejsze osiągnięcia pracy P.6 uważam udowodnienie, że:

- a) indukcja dysfunkcji układu serotonergicznego podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby zmienia profil cytokinowy;
- b) dysfunkcja układu serotonergicznego prowadzi do zmniejszenia ekspresji izoenzymu CYP2C11 i izoenzymów podrodziny CYP3A podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby;
- c) indukcja dysfunkcji układu serotonergicznego podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby aktywuje ścieżki sygnałowe IL-4/JAK1/STAT6/SOCS1 i pERK1/2/GR/STAT6;
- d) indukcja dysfunkcji układu serotonergicznego podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby wyrównuje poziom testosteronu w surowicy krwi do poziomu podstawowego;
- e) dysfunkcja układu serotonergicznego prowadzi do zmniejszenia ekspresji izoenzymu CYP2C11 również podczas prawidłowego funkcjonowania wątroby;
- f) dysfunkcja układu serotonergicznego podczas prawidłowego funkcjonowania wątroby prowadzi do zwiększenia ekspresji izoenzymów podrodziny CYP3A za pośrednictwem receptora PXR.

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

P.7 Cel Praca pogładowa na temat roli albuminy

Praca ta skupia się na albuminie, która jest zaangażowana w wielokierunkowe interakcje pomiędzy układem immunologicznym, endokrynnym i serotonergicznym, i tym samym nadzoruje regulację izoenzymów CYP w warunkach prawidłowej i zaburzonej funkcji wątroby. Kluczową rolę w tych interakcjach, a tym samym w procesie regeneracji wątroby odgrywają: albumina, hormony tarczycy, testosteron i hydroksylaza tryptofanu. W pracy pokazałam również powiązanie tych czynników z procesem zapalnym i modyfikacją mechanizmów regulacji izoenzymów CYP w wątrobie, ponieważ zmiany ekspresji izoenzymów CYP w wątrobie mogą skutkować zmianami stężenia substancji markerowych wykorzystywanych do oznaczania aktywności izoenzymów CYP, a to z kolei, w prosty sposób, daje możliwość kontrolowania procesu regeneracji wątroby lub niebezpiecznej stymulacji procesu kancerogenezy.

Wniosek ogólny i znaczenie dla farmakoterapii

Uzyskane wyniki badań udowadniają, że regulacja izoenzymów CYP w wątrobie jest złożonym procesem, o ustalonej hierarchii, kontrolowanym przez układ serotonergiczny i noradrenergiczny na wielu poziomach. Dodatkowo pokazują, że stan fizjologiczny wątroby odgrywa istotną rolę w akcentowaniu lub wyciszaniu mechanizmów regulacyjnych. Co więcej, dostarczają ważnych informacji o możliwości wystąpienia interakcji o charakterze bezpośrednim (np. rywalizacja o centrum aktywne izoenzymu CYP lub jej brak, wymuszona przez stan fizjologiczny wątroby) oraz pośrednim (np. poprzez interferencję z czynnikami transkrypcyjnymi lub receptorami wchodzącymi w skład mechanizmów regulacyjnych izoenzymów CYP). Informacje te powinny być brane pod uwagę podczas opracowywania skutecznej terapii lekowej.

Dalsze plany badawcze

W swoich kolejnych badaniach skoncentruję się na:

1. Zdefiniowaniu nowych mechanizmów regulacyjnych izoenzymów CYP pod kontrolą układu serotonergicznego i noradrenergicznego przy wykorzystaniu najnowszych narzędzi bioinżynierii komórek macierzystych.

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

2. Opracowaniu nowych strategii terapeutycznych w medycynie regeneracyjnej opartych na komórkach macierzystych i wykorzystujących mechanizm bezpiecznej ścieżki metabolicznej.
3. Dalszym dokładnym określeniu, które mechanizmy regulacyjne izoenzymów CYP wskazane w osiągnięciu naukowym są zaburzane przez leki (z komponentą serotonergiczną i noradrenergiczną). Pozwoli mi to ocenić, czy potencjalne interakcje farmakokinetyczne i interakcje w fazie farmakodynamicznej po podaniu leku, będą miały charakter korzystny dla organizmu, czy też niepożądany (dzięki temu będzie możliwa skuteczna terapia lekowa pozbawiona efektów ubocznych związanych z lekiem)

Literatura

- Alenina, N., Kikic, D., Todiras, M., Mosienko, V., Qadri, F., Plehm, R., Boye, P., Vilianovitch, L. Sohr, R., Tenner, K., Hortnagl, H., & Bader, M. (2009). Growth retardation and altered autonomic control in mice lacking brain serotonin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(25), 10332–10337. <https://doi.org/10.1073/pnas.0810793106>
- Caccia, S. (2011). Pharmacokinetics and metabolism update for some recent antipsychotics. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 7(7), 829–846. <https://doi.org/10.1517/17425255.2011.575061>
- Chen, J., Nikolova-Karakashian, M., Merrill, A. H., & Morgan, E. T. (1995). Regulation of cytochrome P450 2C11 (CYP2C11) gene expression by interleukin-1, sphingomyelin hydrolysis, and ceramides in rat hepatocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 270(42), 25233–25238. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7559661>
- Cheung, C., Akiyama, T. E., Kudo, G., & Gonzalez, F. J. (2003). Hepatic expression of cytochrome P450s in hepatocyte nuclear factor 1-alpha (HNF1alpha)-deficient mice. *Biochemical Pharmacology*, 66(10), 2011–2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14599559>
- Chiu, Y.-Y., Ereshefsky, L., Preskorn, S. H., Poola, N., & Loebel, A. (2014). Lurasidone drug-drug interaction studies: a comprehensive review. *Drug Metabolism and Drug Interactions*, 29(3), 191–202. <https://doi.org/10.1515/dmdi-2014-0005>
- Choi, H. K., & Waxman, D. J. (2000a). Pulsatility of growth hormone (GH) signalling in liver cells: role of the JAK-STAT5b pathway in GH action. *Growth Hormone & IGF Research: Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, 10 Suppl B, S1-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10984246>

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

- Choi, H. K., & Waxman, D. J. (2000b). Plasma growth hormone pulse activation of hepatic JAK-STAT5 signaling: developmental regulation and role in male-specific liver gene expression. *Endocrinology*, *141*(9), 3245–3255. <https://doi.org/10.1210/endo.141.9.7638>
- Corchero, J., Pimprale, S., Kimura, S., & Gonzalez, F. J. (2001). Organization of the CYP1A cluster on human chromosome 15: implications for gene regulation. *Pharmacogenetics*, *11*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1097/00008571-200102000-00001>
- D’Mello, C., & Swain, M. G. (2014). Liver-brain interactions in inflammatory liver diseases: implications for fatigue and mood disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, *35*, 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.10.009>
- Daujat-Chavanieu, M., & Kot, M. (2020).** Albumin is a secret factor involved in multidirectional interactions among the serotonergic, immune and endocrine systems that supervises the mechanism of CYP1A and CYP3A regulation in the liver. *Pharmacology & Therapeutics*, *215*, 107616. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107616>
- de las Casas-Engel, M., Domínguez-Soto, A., Sierra-Filardi, E., Bragado, R., Nieto, C., Puig-Kroger, A., Samaniego, R., Loza, M., Corcuera, M. T., Gómez-Aguado, F., Bustos, M., Sánchez-Mateos, P., & Corbí, A. L. (2013). Serotonin skews human macrophage polarization through HTR2B and HTR7. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *190*(5), 2301–2310. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201133>
- De Martin, S., Gabbia, D., Albertin, G., Sfriso, M. M., Mescoli, C., Albertoni, L., Paliuri, G., Bova, S., & Palatini, P. (2014). Differential effect of liver cirrhosis on the pregnane X receptor-mediated induction of CYP3A1 and 3A2 in the rat. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, *42*(10), 1617–1626. <https://doi.org/10.1124/dmd.114.058511>
- Eeckhoutte, J., Formstecher, P., & Laine, B. (2004). Hepatocyte nuclear factor 4 α enhances the hepatocyte nuclear factor 1 α -mediated activation of transcription. *Nucleic Acids Research*, *32*(8), 2586–2593. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh581>
- Elenkov, I. J. (2004). Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1024*, 138–146. <https://doi.org/10.1196/annals.1321.010>
- Fernandez-Salguero, P., Pineau, T., Hilbert, D. M., McPhail, T., Lee, S. S., Kimura, S., Nebert, D. W., Rudikoff, S., Ward, J. M., & Gonzalez, F. J. (1995). Immune system impairment and hepatic fibrosis in mice lacking the dioxin-binding Ah receptor. *Science (New York, N.Y.)*, *268*(5211), 722–726. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7732381>
- Fisher, C. D., Lickteig, A. J., Augustine, L. M., Ranger-Moore, J., Jackson, J. P., Ferguson, S. S., & Cherrington, N. J. (2009). Hepatic cytochrome P450 enzyme alterations in humans with progressive stages of nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, *37*(10), 2087–2094. <https://doi.org/10.1124/dmd.109.027466>

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

- Foreword., C. P. (2008). Serotonin and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects. In 2008 Monti JM, Prandi-Perumal SR, Jacobs BL, Nutt DJ, editors. Switzerland: Birkhauser (Ed.), *Serotonin and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. <https://www.springer.com/us/book/9783764385606>
- Franchimont, D. (2004). Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1024, 124–137. <https://doi.org/10.1196/annals.1321.009>
- George, J., Murray, M., Byth, K., & Farrell, G. C. (1995). Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 21(1), 120–128. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7806144>
- Hlavica, P., & Lewis, D. F. V. (2001). Allosteric phenomena in cytochrome P450-catalyzed monooxygenations. *European Journal of Biochemistry*, 268(18), 4817–4832. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2001.02412.x>
- Hodges, M. R., & Richerson, G. B. (2010). The role of medullary serotonin (5-HT) neurons in respiratory control: contributions to eupneic ventilation, CO₂ chemoreception, and thermoregulation. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 108(5), 1425–1432. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01270.2009>
- Huss, J. M., & Kasper, C. B. (2000). Two-stage glucocorticoid induction of CYP3A23 through both the glucocorticoid and pregnane X receptors. *Molecular Pharmacology*, 58(1), 48–57. <https://doi.org/10.1124/mol.58.1.48>
- Kawai, M., Bandiera, S. M., Chang, T. K., & Bellward, G. D. (2000). Growth hormone regulation and developmental expression of rat hepatic CYP3A18, CYP3A9, and CYP3A2. *Biochemical Pharmacology*, 59(10), 1277–1287. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10736428>
- Kawasaki, H., Chang, H. W., Tseng, H. C., Hsu, S. C., Yang, S. J., Hung, C. H., Zhou, Y., & Huang, S. K. (2014). A tryptophan metabolite, kynurenine, promotes mast cell activation through aryl hydrocarbon receptor. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 69(4), 445–452. <https://doi.org/10.1111/all.12346>
- Klein, K., Winter, S., Turpeinen, M., Schwab, M., & Zanger, U. M. (2010). Pathway-Targeted Pharmacogenomics of CYP1A2 in Human Liver. *Frontiers in Pharmacology*, 1, 129. <https://doi.org/10.3389/fphar.2010.00129>
- Kohn, M. C. (2000). Effects of TCDD on thyroid hormone homeostasis in the rat. *Drug and Chemical Toxicology*, 23(1), 259–277. <https://doi.org/10.1081/DCT-100100114>
- Kot, M., & Daniel, W. A. (2011).** Cytochrome P450 is regulated by noradrenergic and serotonergic systems. *Pharmacological Research*. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2011.06.020>

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

- Kot, M., & Daujat-Chavanieu, M. (2016).** The impact of serotonergic system dysfunction on the regulation of P4501A isoforms during liver insufficiency and consequences for thyroid hormone homeostasis. *Food and Chemical Toxicology*, *97*, 70–81. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.08.027>
- Kot, M., & Daujat-Chavanieu, M. (2018).** Altered cytokine profile under control of the serotonergic system determines the regulation of CYP2C11 and CYP3A isoforms. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, *116*(Pt B), 369–378. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.04.051>
- Kot, M., Haduch, A., Papp, M., & Daniel, W. A. (2017).** The Effect of Chronic Treatment with Lurasidone on Rat Liver Cytochrome P450 Expression and Activity in the Chronic Mild Stress Model of Depression. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, *45*(12), 1336–1344. <https://doi.org/10.1124/dmd.117.077826>
- Kot, M., Kreiner, G., Chmielarz, P., Kuśmierczyk, J., Nalepa, I., & Daniel, W. A. (2013).** Gender-dependent activity of CYP3A is indirectly modified by GR in the noradrenergic system. *Pharmacological Reports: PR*, *65*(5), 1431–1434. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(13\)71503-2](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(13)71503-2)
- Kot, M., Pilc, A., & Daniel, W. A. (2012).** Simultaneous alterations of brain and plasma serotonin concentrations and liver cytochrome P450 in rats fed on a tryptophan-free diet. *Pharmacological Research*, *66*(4), 292–299. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.06.009>
- Landa, M. E., Rubio, M. C., & Jaim-Etcheverry, G. (1984). The neurotoxic compound N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzylamine hydrochloride (DSP4) depletes endogenous norepinephrine and enhances release of [3H]norepinephrine from rat cortical slices. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *231*(1), 131–136. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6491970>
- Lesurtel, M, Soll, C., Humar, B., & Clavien, P.-A. (2012). Serotonin: a double-edged sword for the liver? *The Surgeon: Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, *10*(2), 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2011.11.002>
- Lesurtel, Mickael, Graf, R., Aleil, B., Walther, D. J., Tian, Y., Jochum, W., Gachet, C., Bader, M., & Clavien, P.-A. (2006). Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. *Science (New York, N.Y.)*, *312*(5770), 104–107. <https://doi.org/10.1126/science.1123842>
- Martinez, I., Racotta, R., & Russek, M. (1974). Hepatic chromaffin cells. *Life Sciences*, *15*(2), 267–271. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4549918>
- Masalova, O. O., & Saponov, N. S. (2009). The role of the serotonergic system in the regulation of thyroid function in old rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, *148*(5), 815–818. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20396800>

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

- Mercado, C. P., Ziu, E., & Kilic, F. (2011). Communication between 5-HT and small GTPases. *Current Opinion in Pharmacology*, *11*(1), 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2011.01.006>
- Mowat, N. A., Edwards, C. R., Fisher, R., McNeilly, A. S., Green, J. R., & Dawson, A. M. (1976). Hypothalamic-pituitary-gonadal function in men with cirrhosis of the liver. *Gut*, *17*(5), 345–350. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/776749>
- Nakamura, M., Ogasa, M., Guarino, J., Phillips, D., Severs, J., Cucchiaro, J., & Loebel, A. (2009). Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *70*(6), 829–836. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04905>
- Padickakudy, R., Pereyra, D., Offensperger, F., Jonas, P., Oehlberger, L., Schwarz, C., Haegele, S., Assinger, A., Brostjan, C., Gruenberger, T., & Starlinger, P. (2017). Bivalent role of intra-platelet serotonin in liver regeneration and tumor recurrence in humans. *Journal of Hepatology*, *67*(6), 1243–1252. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.009>
- Painson, J. C., Veldhuis, J. D., & Tannenbaum, G. S. (2000). Single exposure to testosterone in adulthood rapidly induces regularity in the growth hormone release process. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, *278*(5), E933–40. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.278.5.E933>
- Parlato, R., Otto, C., Tuckermann, J., Stotz, S., Kaden, S., Gröne, H.-J., Unsicker, K., & Schütz, G. (2009). Conditional inactivation of glucocorticoid receptor gene in dopamine-beta-hydroxylase cells impairs chromaffin cell survival. *Endocrinology*, *150*(4), 1775–1781. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1107>
- Pascussi, J.-M., Gerbal-Chaloin, S., Duret, C., Daujat-Chavanieu, M., Vilarem, M.-J., & Maurel, P. (2008). The tangle of nuclear receptors that controls xenobiotic metabolism and transport: crosstalk and consequences. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *48*, 1–32. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105349>
- Rodriguez-Antona, C., & Ingelman-Sundberg, M. (2006). Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer. *Oncogene*, *25*(11), 1679–1691. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209377>
- Ross, S. B. (1976). Long-term effects of N-2-chlorethyl-N-ethyl-2-bromobenzylamine hydrochloride on noradrenergic neurones in the rat brain and heart. *British Journal of Pharmacology*, *58*(4), 521–527. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1976.tb08619.x>
- Ruddell, R. G., Oakley, F., Hussain, Z., Yeung, I., Bryan-Lluka, L. J., Ramm, G. A., & Mann, D. A. (2006). A role for serotonin (5-HT) in hepatic stellate cell function and liver fibrosis. *The American Journal of Pathology*, *169*(3), 861–876. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.050767>
- Sakuma, T., Endo, Y., Mashino, M., Kuroiwa, M., Ohara, A., Jarukamjorn, K., & Nemoto, N. (2002). Regulation of the expression of two female-predominant CYP3A mRNAs (CYP3A41 and CYP3A44) in mouse liver by sex and growth hormones. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *404*(2), 234–242. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12147261>

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

- Schmidt, J. V., Su, G. H., Reddy, J. K., Simon, M. C., & Bradfield, C. A. (1996). Characterization of a murine Ahr null allele: involvement of the Ah receptor in hepatic growth and development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(13), 6731–6736. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.13.6731>
- Sewer, M. B., & Morgan, E. T. (1998). Down-regulation of the expression of three major rat liver cytochrome P450s by endotoxin in vivo occurs independently of nitric oxide production. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 287(1), 352–358. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9765356>
- Soll, C., Riener, M.-O., Oberkofler, C. E., Hellerbrand, C., Wild, P. J., DeOliveira, M. L., & Clavien, P.-A. (2012). Expression of serotonin receptors in human hepatocellular cancer. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 18(21), 5902–5910. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1813>
- Svejda, B., Kidd, M., Timberlake, A., Harry, K., Kazberouk, A., Schimmack, S., Lawrence, B., Pfragner, R., & Modlin, I. M. (2013). Serotonin and the 5-HT₇ receptor: the link between hepatocytes, IGF-1 and small intestinal neuroendocrine tumors. *Cancer Science*, 104(7), 844–855. <https://doi.org/10.1111/cas.12174>
- Walther, D. J. (2003). Synthesis of Serotonin by a Second Tryptophan Hydroxylase Isoform. *Science*, 299(5603), 76–76. <https://doi.org/10.1126/science.1078197>
- Waxman, D. J., & Holloway, M. G. (2009). Sex Differences in the Expression of Hepatic Drug Metabolizing Enzymes. *Molecular Pharmacology*, 76(2), 215–228. <https://doi.org/10.1124/mol.109.056705>
- Witherow, L. E., & Houston, J. B. (1999). Sigmoidal kinetics of CYP3A substrates: an approach for scaling dextromethorphan metabolism in hepatic microsomes and isolated hepatocytes to predict in vivo clearance in rat. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 290(1), 58–65. <https://doi.org/10.1124/DMD.32.6.647>
- Wright, K., & Morgan, E. T. (1990). Transcriptional and post-transcriptional suppression of P450IIC11 and P450IIC12 by inflammation. *FEBS Letters*, 271(1–2), 59–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2226815>
- Young, M. R., & Matthews, J. P. (1995). Serotonin regulation of T-cell subpopulations and of macrophage accessory function. *Immunology*, 84(1), 148–152. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7890297>
- Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, 138(1), 103–141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>
- Zheng, H., Cai, A., Shu, Q., Niu, Y., Xu, P., Li, C., Lin, L., & Gao, H. (2018). Tissue-specific metabolomics analysis identifies the liver as a major organ of metabolic disorders in

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

amyloid precursor protein/presenilin 1 (APP/PS1) mice of Alzheimer's disease. *Journal of Proteome Research*. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00847>

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych)

5.1. Autorstwo i współautorstwo publikacji naukowych w czasopiśmie znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JRC), które nie wchodzi w skład osiągnięcia naukowego

1: Kreiner G, Rafa-Zabłocka K, Barut J, Chmielarz P, **Kot M**, Bagińska M, Parlato R, Daniel WA, Nalepa I. Stimulation of noradrenergic transmission by reboxetine is beneficial for a mouse model of progressive parkinsonism. *Sci Rep*. 2019 Mar 27;9(1):5262.

W badaniach, których celem było zbadanie, czy wzmocnienie transmisji układu noradrenergicznego poprzez chroniczne podawanie dwóch związków działających na układ noradrenergiczny (reboksetyny lub atipamezolu) może złagodzić skutki postępującej utraty neuronów dopaminergicznych w mysim modelu progresywnego parkinsonizmu, wykonałam oznaczenia poziomu neuroprzekaźników w strukturach mózgu metodą HPLC z detekcją elektrochemiczną.

2: Obuchowicz E, Prymus A, Bielecka AM, Drzyzga Ł, Paul-Samojedny M, **Kot M**, Daniel WA. Desipramine administered chronically inhibits lipopolysaccharide-stimulated production of IL-1 β in the brain and plasma of rats. *Cytokine*. 2016 Apr;80:26-34.

W badaniach, których celem było: określenie czy dezypramina podawana chronicznie może zaburzać produkcję cytokiny prozapalnej IL-1 β w mózgu i na obwodzie, wykonałam oznaczenia stężeń dezypraminy w mózgu, i na obwodzie metodą HPLC, z detekcją fluorescencyjną.

3: Chmielarz P, Kreiner G, **Kot M**, Zelek-Molik A, Kowalska M, Bagińska M, Daniel WA, Nalepa I. Disruption of glucocorticoid receptors in the noradrenergic system leads to BDNF up-regulation and altered serotonergic transmission associated with a depressive-like phenotype in female GR(DBHCre) mice. *Pharmacology Biochemistry Behavior* 2015 Oct;137:69-77.

W badaniach, których celem było określenie, czy usunięcie receptora glukokortykoidowego w układzie noradrenergicznym wpływa na fenotyp podobny do depresyjnego oraz jest związane ze zmianami neutroficznymi, lub wtórnymi zmianami w układzie serotonergicznym, wykonałam

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

oznaczenia poziomu noradrenaliny, serotoniny i 5-HIAA w strukturach mózgu, metodą HPLC z detekcją elektrochemiczną.

4: **Kot M**, Sadakierska-Chudy A, Haduch A, Rysz M, Bromek E, Gołombiowska K, Daniel WA. The role of the dorsal noradrenergic pathway of the brain (locus coeruleus) in the regulation of liver cytochrome P450 activity. *European Journal of Pharmacology*. 2015 Mar 15;751:34-41.

Badania wykazały, że selektywne uszkodzenie układu noradrenergicznego po podaniu 6-hydroksydopaminy do locus coeruleus, powoduje zmniejszenie poziomu noradrenaliny w strukturach mózgu i przyczynia się do wzrostu stężenia hormonu wzrostu w surowicy krwi oraz zwiększenia aktywności i poziomu białka izoenzymu CYP2C11, a także aktywności izoenzymów podrodziny CYP3A. 5-dniowe podanie noradrenaliny do komór bocznych wywołuje efekt odwrotny na w/w izoenzymy CYP.

5: Haduch A, Bromek E, **Kot M**, Kamińska K, Gołombiowska K, Daniel WA. The cytochrome P450 2D-mediated formation of serotonin from 5-methoxytryptamine in the brain *in vivo*: a microdialysis study. *Journal of Neurochemistry*. 2015 Apr;133(1):83-92.

Badania wykazały, że CYP2D katalizuje alternatywną ścieżkę syntezy serotoniny w mózgu z 5-metoksytryptaminy. Schemat dawkowania PCPA, 5-metoksytryptaminy i chininy, skutecznie różnicujący ścieżkę alternatywną i klasyczną syntezy serotoniny w mózgu, został ustalony eksperymentalnie.

6: **Kot M**, Daniel WA. Effect of diethylthiocarbamate (DDC) and ticlopidine on CYP1A2 activity and caffeine metabolism: an *in vitro* comparative study with human cDNA-expressed CYP1A2 and liver microsomes. *Pharmacological Reports*. 2009 Nov-Dec;61(6):1216-20.

Badania wykazały, że dietyloditiokarbaminian (DDC, inhibitor CYP2A6 i CYP2E1) oraz tyklopidyna (inhibitor CYP2B6, CYP2C19 i CYP2D6) silnie hamują CYP1A2 u ludzi oraz 1-N i 3-N demetylację kofeiny w mikrosomach ludzkich.

7: **Kot M**, Daniel WA. Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in human and rat. *Pharmacological Reports*. 2008 Nov-Dec;60(6):789-97. *Review*.

Praca pogładowa pokazująca różnice i podobieństwa w metabolizmie kofeiny pomiędzy szczurem i człowiekiem.

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

8: **Kot M**, Daniel WA. The relative contribution of human cytochrome P450 isoforms to the four caffeine oxidation pathways: an in vitro comparative study with cDNA-expressed P450s including CYP2C isoforms. *Biochemical Pharmacology*. **2008** Aug 15;76(4):543-51.

Badania obejmowały identyfikację i określenie stopnia zaangażowania poszczególnych izoenzymów cytochromu P450 należących do rodzin CYP1-3 w katalizowanie czterech ścieżek oksydacyjnych kofeiny w wątrobie człowieka oraz ocenę możliwości wykorzystania kofeiny do testowania aktywności cytochromu P450 w szerszym spektrum izoenzymów u pacjentów w teście fenotypowania.

9: **Kot M**, Daniel WA. Relative contribution of rat cytochrome P450 isoforms to the metabolism of caffeine: the pathway and concentration dependence. *Biochemical Pharmacology*. **2008** Apr 1;75(7):1538-49.

Badania obejmowały identyfikację i określenie stopnia zaangażowania poszczególnych izoenzymów cytochromu P450 należących do rodzin CYP1-3 w katalizowanie czterech ścieżek oksydacyjnych kofeiny w wątrobie szczura oraz ocenę możliwości wykorzystania kofeiny do testowania aktywności cytochromu P450 w szerszym spektrum izoenzymów u szczura w eksperymencie farmakologicznym.

10: **Kot M**, Wójcikowski J, Daniel WA. Caffeine metabolism during prolonged treatment of rats with antidepressant drugs. *Pharmacological Reports*. **2007** Nov-Dec;59(6):727-33.

Badania wykazały, że trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), mirtazapina i nefazodon mogą wpływać na metabolizm kofeiny, nie tylko w bezpośredni sposób (poprzez wiązanie do enzymu), ale również pośrednio, poprzez wpływ na indukcję izoenzymu CYP1A2 (sertralina, mirtazapina), lub CYP2C11 (fluoksetyna, sertralina, mirtazapina) w przypadku ich długotrwałego podawania.

11: **Kot M**, Daniel WA. Effect of cytochrome P450 (CYP) inducers on caffeine metabolism in the rat. *Pharmacological Reports*. **2007** May-Jun;59(3):296-305. PubMed PMID:17652830.

Badania obejmujące, wpływ induktorów metabolicznych (β -naftoflawonu, 16 α -karbonitryl pregnenolonu, fenobarbitalu, etanolu) na szybkość metabolizmu kofeiny potwierdziły główną rolę

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

izoenzymu CYP1A2 w metabolizmie kofeiny, jak również zaangażowanie izoenzymu CYP3A w C-8 hydroksylację kofeiny oraz izoenzymu CYP2C11 w 7-N-demetylację kofeiny.

12: Haduch A, Bromek E, **Kot M**, Jemnitz K, Veres Z, Vereczkey L, Daniel WA. Effect of mirtazapine on the CYP2D activity in the primary culture of rat hepatocytes. *Pharmacological Reports*. **2006** Nov-Dec;58(6):979-84.

Badania wykazały, że mirtazapina może zwiększać aktywność CYP2D w hepatocytach szczurzych.

13: Rogóz Z, Skuza G, Kuśmider M, Wójcikowski J, **Kot M**, Daniel WA. Synergistic effect of imipramine and amantadine in the forced swimming test in rats. *Behavioral and pharmacokinetic studies*. *Polish Journal of Pharmacology* **2004** Mar-Apr;56(2):179-85.

W badaniach których celem było określenie wpływu sulpirydu (antagonista receptora dopaminowego D2/3) oraz prazosyny (antagonista receptora α 1-adrenergicznego) na amantadynę, lub kombinację amantadyny i imipraminy w teście wymuszonego pływania, wykonałam oznaczenia stężenia imipraminy i jej metabolitu dezypraminy, w mózgu i osoczu szczura, metodą HPLC z detekcją fluorescencyjną.

14: Daniel WA, **Kot M**, Wójcikowski J. Influence of classic and atypical neuroleptics on caffeine oxidation in rat liver microsomes. *Polish Journal of Pharmacology*. **2003** Nov-Dec;55(6):1055-61.

Badania wykazały, że promazyna ma hamujący wpływ na aktywność izoenzymu CYP1A2 i CYP3A mierzoną ścieżkami oksydacyjnymi kofeiny. Haloperidol i atypowe neuroleptyki (rysperydon i sertindol) takiego działania nie wykazywały.

15: Daniel WA, **Kot M**, Wójcikowski J. Effects of classic and newer antidepressants on the oxidation pathways of caffeine in rat liver. *In vitro study*. *Polish Journal of Pharmacology*. **2003** Nov-Dec;55(6):1045-53.

Badania wykazały, że kломipramina, dezypramina, sertralina i nefazodon (ale nie mirtazapina) mogą przyczyniać się do licznych metabolicznych interakcji pomiędzy lekami na poziomie kilku izoenzymów. Dodatkowo pojawił się pośredni dowód, że obok izoenzymu CYP1A2 inne izoenzymy CYP są ważne podczas metabolizowania kofeiny.

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

16: Lorenc-Koci E, Wójcikowski J, **Kot M**, Haduch A, Boksa J, Daniel WA. Disposition of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline in the brain of male Wistar and Dark Agouti rats. *Brain Research*. **2004** Jan 23;996(2):168-79.

W badaniach, których celem było zbadanie rozmieszczenia TIQ (1,2,3,4-tetrahydroizochinolina) w mózgu szczurów Wistar i Dark Agouti, wykonałam oznaczenia TIQ i jego metabolitu (4-OH TIQ) w strukturach mózgu i osoczu, metodą HPLC, z detekcją UV.

17: Daniel WA, Syrek M, Ryłko Z, **Kot M**. Effects of phenothiazine neuroleptics on the rate of caffeine demethylation and hydroxylation in the rat liver. *Polish Journal of Pharmacology*. **2001** Nov-Dec;53(6):615-21.

Badania wykazały, że chloropromazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, perazyna są inhibitorami kompetycyjnymi ścieżek oksydacyjnych kofeiny.

5.2. Autorstwo w publikacji naukowej w czasopiśmie krajowym innym niż znajdujące się w bazie Journal Citation Reports (JRC), która nie wchodzi w skład osiągnięcia naukowego

1.**Kot M**. Czosnek: superlek z ogródka, który może zmarnować szansę wyleczenia pacjenta. *Wszechświat*, 2017, 118, 10-12.

Praca popularnonaukowa zwracająca uwagę na możliwość wystąpienia niekorzystnych interakcji farmakokinetycznych z czosnkiem - popularnym lekiem w medycynie naturalnej.

5.3. Sumaryczny Impact Factor prac opublikowanych według listy Journal Citation Reports (JCR):

Impact Factor (IF) =74,648

przed doktoratem IF= 9,137 (w tym z doktoratu 2,29)

po doktoracie IF= 65,511 (w tym z doktoratu 13,929)

5.4. Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS):

Łączna liczba cytowań=392, łączna liczba bez autocytań=335

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

5.5. Indeks Hirscha opublikowanych publikacji według bazy Web of Science (WoS): 11

5.6. Kierowanie międzynarodowymi lub krajowymi projektami badawczymi lub udział w takich projektach

- **2013-2017:** grant SONATA4 NCN Nr UMO-2012/07/D/NZ/00814 (**kierownik projektu**)
Temat: Wpływ układu serotonergicznego na regulację cytochromu P450 w nowotworze złośliwym wątroby; **P.I. dr Marta Kot.**

Wartość dodana do projektu:

Samodzielnie utworzyłam unikatowy, naukowy warsztat badawczy w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie, który umożliwia (zakup aparatury na kwotę 164 744 PLN), ułatwia (moje doświadczenie) i przyspiesza (moje doświadczenie) przeprowadzanie badań naukowych na poziomie molekularnym.

Płatne praktyki ogólnopolskie podczas realizacji projektu SONATA:

zaplanowałam, przygotowałam i przeprowadziłam ogólnopolski konkurs na płatne praktyki studenckie w Instytucie Farmakologii, PAN;

opieka nad 2 praktykantkami wyłonionymi z w/w konkursu

Publikacje (*autor korespondencyjny)

1. **Kot M***, Daujat-Chavanieu M. The impact of serotonergic system dysfunction on the regulation of P4501A isoforms during liver insufficiency and consequences for thyroid hormone homeostasis. *Food Chem Toxicol.* 2016, 97:70-81 (**nagroda *Qualitas 2016***).
2. **Kot M***, Daujat-Chavanieu M. Altered cytokine profile under control of the serotonergic system determines the regulation of CYP2C11 and CYP3A isoforms. *Food Chem Toxicol.* 2018 Jun;116(Pt B):369-378. doi: 10.1016/j.fct.2018.04.051. Epub 2018 Apr 23. Erratum in: *Food Chem Toxicol.* 2018 Aug;118:471-472;

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

3. Daujat-Chavanieu M, **Kot M***, Albumin is a secret factor involved in multidirectional interactions among the serotonergic, immune and endocrine systems that supervises the mechanism of CYP1A and CYP3A regulation in the liver. *Pharmacol Ther.* 2020 Jun 23;107616. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107616.

Doniesienia konferencyjne

1. **Kot M.** The role of the serotonergic system in the regulation of cytochrome P450 during hepatocarcinogenesis. The 51th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX), 13.09 – 16.09.2015; Porto, Portugal. *Toxicol. Lett.*, 2015, 238, Suppl. 2, S237
2. **Kot M.** Hormonal context in the regulation of cytochrome P450 (CYP) during liver insufficiency with serotonergic system dysfunction; the 11th International ISSX Meeting, Busan, Korea, June 2016 .Abstracts Book, P.43; *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 1 (32), S39-S40

- **2004-2007: grant KBN nr 2 PO5F 02426 (główny wykonawca)**

Temat „Ocena kofeiny jako substancji markerowej do testowania aktywności izoenzymów cytochromu P450 (CYP) u człowieka i szczura”; P.I. prof. dr hab. W.A Daniel.

Publikacje (*autor korespondencyjny)

1. **Kot M.**, Daniel W.A.: The effect of cytochrome P450 inducers on caffeine metabolism in rat. *Pharmacological Reports*, 2007, 59, 296-305.
2. **Kot M.**, Daniel W.A.: Relative contribution of rat cytochrome P450 isoforms to the metabolism of caffeine: the pathway and concentration dependence. *Biochemical Pharmacology*, 2008,75,1538-49.
3. **Kot M.**, Daniel W.A.: The relative contribution of human cytochrome P450 isoforms to the four caffeine oxidation pathways: An in vitro comparative study with cDNA-expressed P450s including CYP2C isoforms. *Biochemical Pharmacology*, 2008, 76, 543-51.
4. **Kot M***, Daniel W.A.: Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in rat and human. *Pharmacological Reports*, 2008, 60, 789-797 (*Review*).

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

5. **Kot M.**, Daniel W.A.: Effect of diethyldithiocarbamate (DDC) and ticlopidine on CYP1A2 activity and caffeine metabolism: an in vitro comparative study with human cDNA-expressed CYP1A2 and liver microsomes. *Pharmacological Reports*, 2009, 61,1216-20.

Doniesienia konferencyjne

1. Daniel W.A., **Kot M.**: Oxidative metabolism of caffeine by cDNA-expressed rat CYPs (Supersomes). 15th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations: Chemical Biology in the Postgenomic Era New Approaches and Applications. Mainz, Germany, July 4-9, 2004; Abstracts, 144.
 2. **Kot M.**, Daniel W.A.: Ocena kofeiny jako substancji markerowej do testowania aktywności izoenzymów cytochromu P450. Ogólnopolska Konferencja Naukowa nt.: Metabolizm leków i ksenobiotyków. Ustroń 5-7 wrzesień'2004, Streszczenia 15-16.
 3. **Kot M.**, Daniel W.A.: Caffeine as a marker substance for testing the activities of cytochrome P-450 (CYP) isoenzymes in rats. The fourteenth days of neuropsychopharmacology, Jaszowiec-23-25 maj, 2005, *Pharmacological Reports*, 57, 267-302, Abstract p. 283.
 4. **Kot M.**, Daniel W.A.: Oxidative caffeine metabolism by recombinant human cytochrome P450 (CYP) isoforms. The fifteenth days of neuropsychopharmacology, Jaszowiec 29-31 maj, 2006, *Pharmacological Reports*, 58, 292-329, Abstract p. 315.
 5. Daniel W.A., **Kot M.**: Species- and concentration-dependent oxidation of caffeine by rat and human cytochrome P450. 16th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations (MDO 2006), 3-7 September 2006, Budapest, Hungary, Abstract Book, PS-II-29.
 6. **Kot M.**, Daniel W.A.: Evaluation of caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in human liver. 16th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations (MDO 2006), 3-7 September 2006, Budapest, Hungary, Abstract Book, PS-I-59.
- **2009-2010: grant pobytowy MNiSW, Polska nr 556/MOB/2009/0 (beneficjent)** na pokrycie 12-miesięcznego uczestnictwa w badaniach naukowych, prowadzonych w wybranym zagranicznym ośrodku naukowym, pod kierunkiem wybitnych naukowców o międzynarodowej renomie w dziedzinie nauki (wybór: prof. dr hab. Patrick Maurel, dr hab. Martine Daujat-Chavanieu, Zakład Patofizjologii Wątroby, Montpellier, Francja).

Cel: uzyskanie wszechstronnego warsztatu badawczego

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

Wzbogaciłam swój warsztat badawczy o doświadczenie w konstruowaniu wektorów ekspresyjnych, skuteczne wykonywanie transfekcji, transdukcji (włączając pracę w laboratorium klasy BSL-3; 3 poziom bezpieczeństwa biologicznego), hodowle komórkowe (głównie komórki macierzyste izolowane z wątroby i hepatocyty), RT-PCR oraz analizowanie danych na poziomie molekularnym.

Doniesienia konferencyjne

1. Gerbal-Chaolin, S., Funakoshi, N., **Kot, M.**, Terki, M., Herrero, A., Duret, C., Raulet, E., Gondeau, C., Briolotti, P., Ramos, J., Blanc, P., Navarro, F., Maurel, P. and Daujat-Chavanieu, M. Introduction on stem cells and their potential for drug research. 18th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations, Beijing, China, May 16-20, 2010 p.104
2. **Kot, M.**, Terki, M., Gerbal-Chaolin, S., Duret, C., Maurel, P. and Daujat-Chavanieu, M. HNF4a1 and C/EBP α regulatory interplay during liver progenitor differentiation to hepatocyte-like cells 9th International ISSX Meeting, Istanbul, Turkey, September 4-8, 2010, LB74.

- **2009-2012 NN405304836 (wykonawca)**

Temat: Rola układu noradrenergicznego w regulacji cytochromu P450 w wątrobie;

P.I. Prof. dr hab. W.A. Daniel.

Publikacja

1. **Kot M.**, Sadakierska-Chudy A, Haduch A, Rysz M, Bromek E, Gołombiowska K, Daniel WA. The role of the dorsal noradrenergic pathway of the brain (locus coeruleus) in the regulation of liver cytochrome P450 activity. Eur J Pharmacol. 2015, 751:34-41.

Doniesienia konferencyjne

1. Daniel, W.A., **Kot, M.**, Haduch, A., Sadakierska-Chudy, A. The effect of noradrenergic neurotoxins on the activity of liver cytochrome P450: the role of the brain neuroendocrine

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

- regulation. 18th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations, Beijing 16-20.05.10. Abstract book, 2010, 35.
2. Sadakierska-Chudy, A., **Kot, M.**, Haduch, A., Golembiowska, K., Daniel, W. A. The role of the brain noradrenergic system in the regulation of cytochrome P450 expression in rat liver ; Pharmacological Reports, 2010, 62: 98-99.
 3. Daniel, W.A., Bromek, E., Sadakierska-Chudy, A., Gołombiowska, K., **Kot, M.** The role of the dorsal noradrenergic pathway of the brain (the locus coeruleus) in the regulation of liver cytochrome P450 expression. 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Stockholm 03-07.06.12. Int. J. Neuropsychopharmacol., 2012, 15, Suppl. S1, P-18-011.
- **2010-2014 POIG.01.01.02-12-004/09-00 (wykonawca)**
Temat: Depresja-Mechanizmy-Terapia; P.I. Prof. dr hab. Krzysztof Wędzony

Publikacja

1. Haduch A, Bromek E, **Kot M.**, Kamińska K, Gołombiowska K, Daniel WA. The cytochrome P450 2D-mediated formation of serotonin from 5-methoxytryptamine in the brain in vivo: a microdialysis study. J Neurochem. 2015, 133:83-92.

Doniesienie konferencyjne

1. **Kot, M.**, Bromek, E., Haduch, A., Daniel, W., Suppression of a classic and an alternative pathway of serotonin synthesis in rat brain. FENS Featured Regional Meeting, Prague 11-14.09.13. Book of Abstracts, 2013, 307.
- **2017-2020 2016/23/B/NZ7/02283 (wykonawca) projekt w trakcie realizacji**

Temat: Rola systemu glutaminianergicznego mózgu w neuroendokrynej regulacji ekspresji i aktywności cytochromu P450 w wątrobie, P.I. Prof. dr hab. W.A. Daniel.

Doniesienie konferencyjne

Daniel W.A , Bromek E, Haduch A, Pukło R, **Kot M.**, The positive allosteric modulator of mGlu5receptor (VU 0360172), but not the mGlu2/3 receptor agonist (LY354740) affects liver cytochrome P450; ICCP450 2019; Brisbane, Australia, published in book of poster

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

abstracts No.61A <https://www.iccp450brisbane.com/wp-content/uploads/2019/06/ICCP450-2019-Book-of-poster-abstracts.pdf>

5.7. Międzynarodowe lub krajowe nagrody za działalność naukową (najważniejsze)

2008 - nagroda Fundacji Hasco-Lek za pracę doktorską w konkursie prac naukowych, dotyczących nowych odkryć i innowacji, mogących znaleźć zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym. Tytuł pracy: „Ocena kofeiny jako substancji markerowej do testowania aktywności cytochromu P450 u człowieka i szczura”, Polska.

2008- stypendium FEBS (Federation of European Biochemical Societies) na pokrycie kosztów mojego udziału w kursie „FEBS Advanced Course: Cytochrome P450 systems: from structure to application”, September 23-28, 2008, Slovenia.

2008 – wyróżnienie pracy posterowej (‘hot topic’) „Is the activity of liver CYP regulated by brain noradrenergic or serotonergic system?” (autorzy: Kot M, Daniel WA), prezentowanej podczas „FEBS Advanced Course: Cytochrome P450 systems: from structure to application”, September 23-28, 2008, Slovenia.

2009 – grant ECNP pokrywający udział w warsztatach ECNP z Neuropsychofarmakologii dla młodych Naukowców w Europie, prezentacja pracy posterowej ”The brain noradrenergic and serotonergic systems as unknown factors regulating the activity of cytochrome P450”, 5-8.03.2009, Nicea, Francja.

2009 – nagroda ECNP w postaci sfinansowania udziału w 22 kongresie ECNP i zaproszenia do wygłoszenia referatu pt. ”The brain noradrenergic and serotonergic systems as unknown factors regulating the activity of cytochrome P450” podczas 22 kongresu ECNP, 12-16.09.2009, Stambuł, Turcja.

2009 – nagroda J.J. Supniewskich za najlepsze prace opublikowane w 2008 w Instytucie Farmakologii, PAN.

2009 – grant pobytowy MNiSW (Polska) nr 556/MOB/2009/0 na pokrycie 12 - miesięcznego uczestnictwa w badaniach naukowych prowadzonych przez wybrany zagraniczny ośrodek naukowy i pod kierunkiem wybitnych naukowców o międzynarodowej renomie w dziedzinie nauki. Mój wybór: Zakład Patofizjologii Wątroby Montpellier, Francja (prof. dr hab. Patrick Maurel i dr hab. Martine Daujat-Chavanieu).

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

2013 – nagroda Quantitas za pracę „Gender-dependent activity of CYPA is indirectly modified by GR in the noradrenergic system” (autorzy: Kot M, Kreiner G, Chmielarz P, Kuśmierczyk J, Nalepa I, Daniel WA).

2015 – nagroda Quantitas za pracę „Disruption of glucocorticoid receptors in the noradrenergic system leads to BDNF up-regulation and altered serotonergic transmission associated with a depressive-like phenotype in female GR(DBHCre) mice” (autorzy: Chmielarz P, Kreiner G, Kot M., Zelek-Molik A, Kowalska M, Bagińska M, Daniel WA, Nalepa I).

2015 – nagroda Quantitas za pracę „The role of the dorsal noradrenergic pathway of the brain (locus coeruleus) in the regulation of liver cytochrome P450 activity” (autorzy: Kot M, Sadakierska-Chudy A, Haduch A, Rysz M, Bromek E, Gołębiewska K, Daniel WA).

2015 – nagroda Qualitas za pracę „The cytochrome P450 2D-mediated formation of serotonin from 5-methoxytryptamine in the brain in vivo: a microdialysis study” (autorzy: Haduch A, Bromek E, Kot M, Kamińska K, Gołębiewska K, Daniel WA).

2016 – nagroda Qualitas za pracę „The impact of serotonergic system dysfunction on the regulation of P4501A isoforms during liver insufficiency and consequences for thyroid hormone homeostasis” (autorzy: Kot M, Daujat-Chavanieu M).

2017 – grant KNOW, MNiSW-DS-6002-4693-26/WA/12 finansujący krótkoterminowy (2 tygodnie) pobyt naukowo- badawczy w Instytucie Medycyny Regeneracyjnej we Francji.

2017 – podziękowanie od Rektora Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach za owocną współpracę z Pracownikami Śląskiego Uniwersytetu Medycznego i współautorstwo w cyklu prac, z zakresu farmakologii i neurobiologii ośrodkowego układu nerwowego.

2020- podziękowanie od Dyrekcji Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk za czynny udział w organizacji i pracach Laboratorium Covid Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego przy diagnostyce COVID-19 podczas pandemii w 2020 r.

2020- nagroda Dyrektora Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk za pracę Albumin is a secret factor involved in multidirectional interactions among the serotonergic, immune and endocrine systems that supervises the mechanism of CYP1A and CYP3A regulation in the liver (autorzy Daujat-Chavanieu M, **Kot M***) opublikowaną w *Pharmacology & Therapeutics*. 2020 Jun 23:107616. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107616

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

5.8. Wygłoszenie ustnych referatów na zaproszenie podczas :

a) międzynarodowych konferencjach tematycznych

Referat pt: "The brain noradrenergic and serotonergic systems as unknown factors regulating the activity of cytochrome P450" podczas 22 Kongresu ECNP (European College of Neuropsychopharmacology), 12 - 16.09.2009, Stambuł, Turcja.

b) krajowych konferencjach tematycznych

Referat pt: "The influence of tryptophan-deficient diet on liver cytochrome P450" podczas The Twenty First Days of Neuropsychopharmacology, Ustroń-Jaszowiec 10-13.06.12, Pharmacological Reports; 2012, 64; 483.

5.9. Aktywny udział w międzynarodowych lub krajowych konferencjach naukowych (prezentacja posterowa)

Prezentowałam wyniki na następujących konferencjach naukowych:

- 3rd Central European Biomedical Congress (CEBC), 15-18.09.2018, Kraków, Polska
- 11th International ISSX Meeting, 12-16.06.2016, Busan, Korea.
- 51th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX), 13.09 – 16.09.2015; Porto, Portugal.
- FENS Featured Regional Meeting, 11-14.09.2013, Prague, Czech Republic.
- The Twenty First Days of Neuropsychopharmacology, 10-13.06.2012, Ustroń-Jaszowiec, Polska.
- 9th International ISSX Meeting, 4-8.09.2010, Istanbul, Turkey.
- 22nd Congress of the European-College-of-Neuropsychopharmacology, 12-16.09.2009, Istanbul, Turkey.
- European-College-of-Neuropsychopharmacology Workshop on Neuropsychopharmacology for Young Scientists in Europe, 05-08.03, 2009, Nice, France.
- FEBS Advanced Course, 23-28.09.2008, Kranjska Gora, Slovenia.
- 16th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations (MDO 2006), 3-7.09.2006, Budapest, Hungary.
- The fifteenth days of neuropsychopharmacology, 29-31.05.2006, Jaszowiec, Polska.
- The fourteenth days of neuropsychopharmacology, 23-25.05.2005, Jaszowiec, Polska.

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

- 8th World Congress of Biological Psychiatry, June 28.06.2005-03.07.2005; Vienna, Austria.
- Ogólnopolska Konferencja Naukowa nt.: Metabolizm leków i ksenobiotyków. 5-7.09.2004, Ustroń, Polska.
- XIVth International Congress of the Polish Pharmacological Society, 10-13.09.2001, Kraków, Poland.

5.10. Członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych

ISSX (International Society for the Study of Xenobiotics)

FENS (Federation of European Neuroscience Societies)

ECNP (European College of Neuropsychopharmacology)

PTBioch (Polskie Towarzystwo Biochemiczne)

5.11. Opieka naukowa nad doktorantem jako promotor pomocniczy, magistrantką oraz studentami podczas praktyk studenckich

promotor pomocniczy doktorantki w Szkole Doktorskiej Medycyny Translacyjnej B2B (od 2020 roku)

opiekun naukowy magistrantki z Uniwersytetu Warszawskiego (od 2020 roku)

opieka naukowa nad 2 praktykantkami wyłonionymi z konkursu pt. Płatne ogólnopolskie praktyki studenckie w Instytucie Farmakologii PAN podczas realizacji projektu SONATA (*zaplanowałam, przygotowałam i przeprowadziłam ten konkurs*)

5.12. Staże i szkolenia w zagranicznych ośrodkach naukowych lub akademickich

01-10-2009/30-09-2010 -**12 miesięczny pobyt naukowy** w Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), U632, Physiopathologie Hépatique, 1919 Route de Mende, 34293 Montpellier (Cedex 05), France (u prof. Patrick Maurel i dr hab. Martine Daujat -Chavanieu) sfinansowany przez MNiSW (Polska), grant nr 556/MOB/2009/0.

10-05-2017/25-05-2017- **2 tygodniowy pobyt badawczy** (temat: Rola receptora TRPV1 w komórkach macierzystych wątroby ludzkiej i w hepatocytach) w Instytucie Medycyny

Załącznik 2: autoreferat w języku polskim

Regeneracyjnej we Francji (u dr hab. Martine Daujat-Chavanieu) sfinansowany przez KNOW, MNiSW-DS-6002-4693-26/WA/12

krótkoterminowe kursy naukowe:

23-28.09.2008 kurs naukowy organizowany przez Federation of European Biochemical Societies (FEBS): „FEBS Advanced Course: Cytochrome P450 systems: from structure to application”, Kranjska Gora, Slovenia (6 dni).

5-8.03.2009 warsztaty ECNP z neuropsychofarmakologii dla młodych naukowców w Europie, Nicea, Francja (4 dni).

11-15.01.2010- warsztaty dotyczące złożonych systemów w kulturach komórkowych „New developments in cell-based in-vitro testing”, Montpellier, Francja (5 dni).

5.13. Osiągnięcia dydaktyczne w zakresie popularyzacji nauki lub sztuki

przed doktoratem

- W trakcie studiów (1995-1999) reprezentowałam Wydział Biologii i Nauk o Ziemi w Samorządzie Studentów UMCS na posiedzeniach Senatu Akademickiego, UMCS oraz występowałam w imieniu Samorządu Studentów UMCS na zjazdach Parlamentu Studentów Rzeczypospolitej Polskiej.

po doktoracie

- 16-13.05.2018 Wykład pt. “Kiedy czosnek i kapusta mogą nam zaszkodzić” podczas XVIII Festiwalu Nauki i Sztuki w Krakowie
- Artykuł popularnonaukowy pt. “Czosnek: superlek z ogródka, który może zmarnować szansę wyleczenia pacjenta” (autor: *Kot Marta*) opublikowany w czasopiśmie *Wszechświat*, 2017, 118, 10-12.

5.14. Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych

International Journal of Nanomedicine

Molecular and Cellular Endocrinology

19.10.2020

Marta Idot