Załącznik 3.
AUTOREFERAT
W JĘZYKU POLSKIM

MAGDALENA KOTAŃSKA

KATEDRA FARMAKODYNAMIKI

WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI COLLEGIUM MEDICUM

KRAKÓW 2018

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

AUTOREFERAT

MAGDALENA KOTAŃSKA

KATEDRA FARMAKODYNAMIKI

WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI COLLEGIUM MEDICUM

KRAKÓW 2018

Spis treści

1. IMIE i NAZWISKO, INFORMACJE OGÓLNE.....str.3

2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE – Z PODANIEM NAZWY, MIEJSCA I ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ.....str.3

3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH.....str.3

4. WSKAZANIE OSIĄGNIĘĆ WYNIKAJĄCYCH Z ART. 16 UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ. U. NR 65, POZ. 595, Z PÓŹN. ZM.) STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ HABILITACJI.....str.4

4.1. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

4.2. WYKAZ PRAC STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ HABILITACJI

4.3. OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO WW. PRACY I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA - PREZENTACJA WYNIKÓW STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ HABILITACJI

5. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH.....str.19

5.1. OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA DOROBKU NAUKOWEGO

5.2. AKTYWNOŚĆ NAUKOWO-BADAWCZA PRZED UZYSKANIEM STOPNIA DOKTORA

5.3. AKTYWNOŚĆ NAUKOWO-BADAWCZA PO UZYSKANIU STOPNIA DOKTORA

5.4. WSPÓŁPRACA Z JEDNOSTKIAMI NAUKOWYMI, OTOCZENIEM SPOŁECZNYM I GOSPODARCZYM

5.5. UDZIAŁ W PROJEKTACH BADAWCZYCH

6. PIŚMIENNICTWO.....str.31

1. INFORMACJE OGÓLNE

Magdalena Kotańska

(od 06.01.2001 do 20.03.2016 roku Magdalena Dudek)

2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE – Z PODANIEM NAZWY, MIEJSCA I ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

W czerwcu 2004 roku ukończyłam z wyróżnieniem studia z zakresu analityki medycznej na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie. Pracę magisterską wykonałam w Katedrze Farmakodynamiki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum pod kierunkiem Pana dr hab. Jacka Sapy – profesora UJ.

Tytuł dra nauk farmaceutycznych otrzymałam w maju 2009 roku, przedstawiając pracę pt.: "Wpływ kwasu alfa-liponowego na rozwój toleracji na nitroglicerynę w badaniach *in vitro* i *in vivo*". Praca została wyróżniona przez Radę Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie. Promotorem mojej rozprawy doktorskiej była Pani Prof. dr hab. Barbara Filipek.

3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH

Od stycznia 2005 roku pracuję w Katedrze Farmakodynamiki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.

2005-2009 - na etacie naukowo-technicznym

2009-2011 - na etacie asystenta

od 01.10.2011 roku - na etacie adiunkta

4. WSKAZANIE OSIĄGNIĘĆ WYNIKAJĄCYCH Z ART. 16, UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ. U. NR 65, POZ. 595, Z PÓŹN. ZM.) STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ HABILITACJI

4.1. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Przedmiotem istotnego osiągnięcia naukowego, będącego podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest powiązany tematycznie cykl **sześciu** publikacji zatytułowanych: **Poszukiwanie skutecznych i bezpiecznych związków redukujących masę ciała wśród ligandów receptora alfa$_{2A}$-adrenergicznego lub 5HT$_6$ serotoninowego**

Cykl obejmuje 6 oryginalnych artykułów pełnotekstowych, opublikowanych w anglojęzycznych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym, posiadających impact factor. Zgodnie z analizą bibliometryczną, łączny współczynnik impact factor cyklu wynosi 17,052, a odpowiadająca mu punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego to 160 punktów. We wszystkich pracach jestem pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym, a mój średni procentowy udział w prezentowanych publikacjach wynosi 77,5%.

4.2. WYKAZ PRAC STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ HABILITACJI

H1 – **Magdalena Dudek (Kotańska)**, Joanna Knutelska, Marek Bednarski, Leszek Nowiński, Małgorzata Zygmunt, Barbara Mordyl, Monika Głuch-Lutwin, Grzegorz Kazek, Jacek Sapa, Karolina Pytka. *A Comparison of the Anorectic Effect and Safety of the Alpha2-Adrenoceptor Ligands Guanfacine and Yohimbine in Rats with Diet-Induced Obesity*. **PLoS One 2015**:10, nr10 art. no. e0141327
(PloSOne; IF$_{2015}$=3,057; MNiSW$_{2015}$=40)

H2 – **Magdalena Dudek (Kotańska),** Joanna Knutelska, Marek Bednarski, Leszek Nowiński, Małgorzata Zygmunt, Grzegorz Kazek, Barbara Mordyl, Monika Głuch-Lutwin, Paula Zaręba, Katarzyna Kulig, Jacek Sapa. *Pyrrolidin-2-one derivatives may reduce body weight in rats with diet-induced obesity.* **Eur J Pharmacol. 2016;776:146-155**
(Elservier; IF_{2016}=2,896; $MNiSW_{2016}$=30)

H3 – **Magdalena Kotańska**, Katarzyna Kulig, Monika Marcinkowska, Marek Bednarski, Katarzyna Malawska, Paula Zaręba. Metabolic benefits of 1-(3-(4-(o-tolyl)piperazin-1-yl)propyl)pyrrolidin-2-one - a non-selective α-adrenoceptor antagonist. **J Endocrinological Invest. 2017 doi: 10.1007/s40618-017-0779-7**
(Springer; IF_{2017}=2,633; $MNiSW_{2017}$=15)

H4 – **Magdalena Dudek (Kotańska)**, Monika Marcinkowska, Adam Bucki, Adrian Olczyk, Marcin Kołaczkowski. *Idalopirdine - a small molecule antagonist of 5-HT_6 with therapeutic potential against obesity.* Metab **Brain Dis. 2015;30(6):1487-1494**
(Springer; IF_{2015}=2,603; $MNiSW_{2015}$=25)

H5 – **Magdalena Kotańska,** Klaudia Lustyk, Adam Bucki, Monika Marcinkowska, Joanna Śniecikowska, Marcin Kołaczkowski. Idalopirdine, a selective 5-HT6 receptor antagonist, reduces food intake and body weight in a model of excessive eating. **Matab Brain Dis. 2018 doi: 10.1007/s11011-017-0175-1**
(Springer; IF_{2017}=2,297; $MNiSW_{2017}$=20)

H6 – **Magdalena Kotańska,** Joanna Śniecikowska, Magdalena Jastrzębska-Więsek, Marcin Kołaczkowski, Karolina Pytka. *Metabolic and cardiovascular benefits and risks of EMD386088 – 5-HT6 receptor partial agonist and dopamine transporter inhibitor.* **Frontiers in Neurosci. 2017;11:50.**
(Frontiers; IF_{2017}=3,566; $MNiSW_{2017}$=30)

4.3. OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO WW. PRACY I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA - PREZENTACJA WYNIKÓW STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ HABILITACJI

1. Wstęp podkreślający znaczenie prowadzonych badań

Nadwaga oraz otyłość są poważnym problemem zdrowotnym. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) szacuje, że dotykają one od 30 do 80 % dorosłych oraz aż do 30% dzieci, a efektywne ich leczenie należy do głównych problemów zdrowotnych 21-go wieku [1]. Co więcej, WHO uznała otyłość za epidemię XXI wieku. U osób otyłych znacznie częściej występują choroby układu krążenia: choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze; choroby układu pokarmowego: kamica żółciowa i niealkoholowe stłuszczenie wątroby; cukrzyca oraz zwiększone ryzyko rozwoju niektórych nowotworów: jelita grubego, pęcherzyka żółciowego, trzustki i nerek [2, 3].

Poszukiwania skutecznego i bezpiecznego leku przeciwko otyłości trwają już ponad 100 lat. W terapii stosowano: hormony tarczycy, leki sympatykomimetyczne (efedryna, amfetamina), czy leki nasilające działanie serotoniny (fenfluramina, sibutramina). Wszystkie próby leczenia, pomimo dość dobrej skuteczności, obarczone były występowaniem poważnych działań niepożądanych [4]. Obecnie zarejestrowane do leczenia otyłości leki, jak: orlistat, fentermina/topiramat, bupropion/naltrekson, liraglutyd, lorkaseryna nie zawsze wykazują oczekiwaną skuteczność i bezpieczeństwo [5, 6], nie są dopuszczone do stosowania we wszystkich krajach i nie mogą być stosowane u wszystkich pacjentów. Biorąc pod uwagę stale wzrastającą liczbę osób otyłych, i powiązanie ze zwiększoną zapadalnością na liczne choroby z poważnymi powikłaniami - poszukiwanie skutecznego i bezpiecznego leku redukującego masę ciała jest jak najbardziej uzasadnione i potrzebne.

2. Cel naukowy

Celem prowadzonych przeze mnie badań było poszukiwanie skutecznych związków redukujących masę ciała otyłych zwierząt, a także związków zdolnych zmniejszać ilość przyjmowanych kalorii podczas stosowania diety, którą zwierzęta nadmiernie się objadają, które pozbawione byłyby nieakceptowalnych działań niepożądanych z układu krążenia. Poszukiwałam skutecznych i bezpiecznych cząsteczek wśród znanych oraz nowych ligandów receptora alfa$_{2A}$-adrenergicznego lub 5HT$_6$ serotoninowego.

2.1. Szczegółowe cele w badaniach ligandów α_2-adrenergicznych

U ludzi katecholaminy oraz insulina są bardzo ważnymi czynnikami regulującymi lipolizę. Katecholaminy wpływają na lipolizę poprzez receptory α_2- oraz β-adrenergiczne. Pobudzenie receptorów α_2-adrenergicznych prowadzi do zahamowania lipolizy. Natomiast pobudzenie receptorów β-adrenergicznych prowadzi do nasilenia lipolizy [7, 8, 9]. Przypuszcza się, iż u ludzi otyłych występuje oporność na katecholaminy w tłuszczowej tkance podskórnej. Zmniejsza się liczba i wrażliwość receptorów β-adrenergicznych, a także wzrasta stymulacja receptorów α_2-adrenergicznych. Może to prowadzić do zmniejszenia intensywności lipolizy i nadmiernego odkładania się triacylogliceroli w adipocytach [7]. Antagoniści receptorów α_2-adrenergicznych mogą zmniejszać masę ciała otyłych osobników poprzez: 1. nasilenie aktywności sympatycznego układu nerwowego w wyniku blokowania presynaptycznych receptorów α_2-adrenergicznych – odhamowanie uwalniania amin katecholowych; 2. blokowanie receptorów α_2-adrenergicznych w tkance tłuszczowej, których fizjologiczne pobudzenie prowadzi do zmniejszania lipolizy; 3. nasilenie termogenezy (bezpośrednio oraz pośrednio poprzez zwiększanie pobudzenia receptorów β-adrenergicznych w wyniku nasilenia aktywności układu sympatycznego) [10].

Związki działające antagonistycznie w stosunku do receptorów α_2-adrenergicznych jak np. johimbina próbowano wcześniej zastosować w leczeniu otyłości [11, 12]. Jednak ze względu na działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym (szczególnie początkowo wzrost ciśnienia tętniczego krwi, a następnie hipotonia ortostatyczna) badania takie nie są prowadzone na szeroką skalę. Blokowanie receptorów α_2-adrenergicznych jako punkt uchwytu działania związków mogących redukować masę ciała nie jest więc nowością. **Celem prowadzonych przeze mnie badań było jednak poszukiwanie nowych rozwiązań, aby przy zachowanej skuteczności zwiększyć istotnie bezpieczeństwo ich stosowania. Założono zaprojektowanie i zsyntetyzowanie oraz przebadanie częściowych agonistów receptorów α_2-adrenergicznych, o słabej aktywności wewnętrznej.** Pozostawienie częściowego pobudzania receptorów (niski poziom aktywności wewnętrznej) teoretycznie powinno zmniejszać fizjologiczne działanie naturalnych ligandów przez receptor, ale nie tak radykalnie jak przy zastosowaniu antagonisty (zachowana skuteczność, zwiększone bezpieczeństwo). Dodatkowo przewlekłe stosowanie częściowego agonisty nie powinno indukować zmian gęstości i wrażliwości receptorów (up-regulacja) obserwowanych przy przewlekłym

stosowaniu antagonistów, co teoretycznie dawałoby nadzieję na utrzymanie skuteczności przy przewlekłym stosowaniu.

Dodatkowym celem było także zwiększenie selektywności do receptorów α_2-adrenergicznych, pozbawienie wiązania cząsteczek do receptorów α_1-adrenergicznych. Blokowanie bowiem receptorów α_1-adrenergicznych, choć może przynosić korzystny wpływ na profil lipidowy i węglowodanowy, jest powodem istotnych nieakceptowalnych zaburzeń z układu krążenia - nadmierne, gwałtowne spadki ciśnienia tętniczego krwi oraz z ośrodkowego układu nerwowego – sedacja.

Kolejnym celem było zwiększenie selektywności do receptora α_{2A}-adrenergicznego, aby ograniczyć zaburzenia naczyniowe związane z blokowaniem receptorów α_{2B}- oraz α_{2C}-adrenergicznych.

2.2. Szczegółowe cele w badaniu ligandów receptora $5HT_6$ serotoninowego

Receptory $5HT_6$ serotoninergiczne odgrywają istotna rolę w kontrolowaniu zachowań żywieniowych oraz w procesach sytości [13, 14]. Badania wykazały, że ligandy tego receptora mogą skutecznie zmniejszać otyłość [13, 15], mogą także działać anorektycznie przez wpływ na ośrodek sytości i poprzez hamowanie przyjmowania pokarmu zmniejszać masę ciała w różnych modelach otyłości [13, 15, 16]. Poszukiwanie nowych aktywnych związków związanych z tym mechanizmem działania wydaje się być celnym torem poszukiwań, gdyż liczne dane w eksperymentalnych modelach otyłości dowodzą, iż ligandy receptora $5HT_6$ mogą zmniejszać ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych związanych z otyłością [13], a niewątpliwe takie zaburzenia są obecnie poważnym problemem wielu pacjentów, a także najczęstszą przyczyną wycofywania skutecznych leków stosowanych dotychczas w otyłości.

Celem moich badań było sprawdzenie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania wybranych ligandów receptora $5HT_6$ serotoninergicznego: 1. idalopirdyny – antagonisty tego receptora, obecnie znajdującej się w trzeciej fazie badań klinicznych ze względu na swoje korzystne działanie w chorobie Alzheimera, 2. innych, niedawno odkrytych ligandów receptora $5HT_6$ serotoninergicznego.

3. Omówienie osiągniętych wyników

3.1. Badania ligandów receptora alfa$_2$-adrenergicznego

Zgodnie z założonymi celami, zaczęłam badania od określania wpływu agonistów receptora α_{2A}-adrenergicznego na masę ciała otyłych zwierząt. Wybrałam dwa znane leki, ligandy receptorów α_2-adrenergicznych – guanfacynę oraz guanabenz, różniące się profilem działania receptorowego do podtypów receptorów α-adrenergicznych. Okazało się, iż w stosowanym do badań modelu otyłości oba ligandy podczas przewlekłego podawania istotnie zmniejszają masę ciała zwierząt otyłych, co teoretycznie jest zaskakujące, gdyż oba leki są agonistami receptora α_{2A}-adrenergicznego, odpowiednio o aktywności wewnętrznej równej 80% oraz 100% [17, H1]. Porównanie skuteczności oraz działań niepożądanych guanfacyny – wzorcowego częściowego agonisty oraz johimbiny – wzorcowego antagonisty receptorów α_{2A}-adrenergicznych przedstawiłam w pierwszej pracy z cyklu [H1].

*H1 – **Magdalena Dudek (Kotańska)**, Joanna Knutelska, Marek Bednarski, Leszek Nowiński, Małgorzata Zygmunt, Barbara Mordyl, Monika Głuch-Lutwin, Grzegorz Kazek, Jacek Sapa, Karolina Pytka. A Comparison of the Anorectic Effect and Safety of the Alpha2-Adrenoceptor Ligands Guanfacine and Yohimbine in Rats with Diet-Induced Obesity. **PLoS One 2015**:10, nr10 art. no. e0141327* – cała praca w załączniku nr 5.

Otyłość u szczurów indukowałam podawaniem paszy bogato-tłuszczowej przez okres 10 tygodni. Następnie przez 30 dni podawałam dootrzewnowo johimbinę w dawkach odpowiednio 2 lub 5 mg/kg m.c. /dzień lub guanfacynę w dawkach 0,5 lub 2 mg/kg m.c./dzień. Zwierzęta ważyłam codziennie i monitorowałam ilość spożywanego pokarmu oraz wypitej wody. Wpływ na aktywność lokomotoryczną oraz temperaturę ciała mierzyłam telemetrycznie stosując innowacyjną aparaturę - Stellar Telemetry firmy TSE-Systems. W trakcie tych pomiarów zwierzęta bytowały w klatkach hodowlanych, a pomiary odbywały się bez żadnej ingerencji z mojej strony, tak więc maksymalnie został ograniczony stres w trakcie wykonywania tych badań.

Po okresie podawania guanfacyny w dawce 2 mg/kg m.c./dzień masa ciała zwierząt była o 15,24% niższa niż przed podawaniem leku oraz o 22,21% niższa, niż u zwierząt otyłych z grupy kontrolnej. Zmiany te były istotne statystycznie. Po okresie podawania johimbiny w dawce 5 mg/kg m.c./dzień zwierzęta ważyły istotnie statystycznie mniej niż zwierzęta otyłe z grupy kontrolnej. Różnica wynosiła 8,17%. Oba badane leki spowodowały, iż zwierzęta spożywały istotnie mniej kalorii, niż zwierzęta w grupie kontrolnej. Także ilość otrzewnowej tkanki tłuszczowej była istotnie niższa u zwierząt otrzymujących guanfacynę lub johimbinę. U zwierząt, którym podawano guanfacynę w dawce 2 mg/kg m.c./dzień stwierdzono wyższy poziom glicerolu w porównaniu do poziomu oznaczonego u zwierząt otyłych z grupy kontrolnej (wskaźnik lipolizy). U otyłych zwierząt leczonych johimbiną poziom glukozy był istotnie statystycznie niższy, a poziom glicerolu istotnie statystycznie wyższy w porównaniu do poziomu tych parametrów oznaczonych w grupie kontrolnej. Oba leki obniżały temperaturę ciała zwierząt (rezultat aktywacji mechanizmów odpowiedzialnych za utrzymanie temperatury ciała).

Uzyskałam zatem ciekawe wyniki – oba badane leki guanfacyna – częściowy agonista receptora α_2-adrenergicznego, jak i johimbina antagonista receptora α_2-adrenergicznego korzystnie wpływały na masę ciała oraz wyrównywały zaburzenia metaboliczne – korzystnie wpływały na profil lipidowy.

Następnie przeprowadziłam wstępne badania bezpieczeństwa stosowania tych leków w badanych dawkach. Niestety guanfacyna istotnie statystycznie podnosiła ciśnienie tętnicze krwi po podaniu dootrzewnowym szczurom normotensyjnym w dawce 2 mg/kg m.c. oraz powodowała bradykardię. Wywoływała także w tej dawce istotną sedację u szczurów z indukowaną otyłością po pierwszym podaniu, jednak po 29 podaniach sedacji nie zanotowano. Po 30 dniowym podawaniu guanfacyny, u szczurów otyłych oznaczono istotny statystycznie wzrost poziomu kortyzolu oraz glukozy, co niestety wskazywało na wzrost poziomu stresu u zwierząt. Natomiast johimbina w dawce 5 mg/kg m.c. istotnie statystycznie obniżała ciśnienie tętnicze krwi u szczurów normotensyjnych oraz zmniejszała częstotliwość pracy serca. Nie wpływała natomiast na ruchliwość spontaniczną oraz poziom kortyzolu u zwierząt z indukowaną otyłością.

Badania wskazały, że zarówno johimbina, jak i guanfacyna mogą obniżać masę ciała otyłych zwierząt oraz wykazują działanie anorektyczne. Pierwszy raz została pokazana skuteczność guanfacyny w tym zakresie oraz fakt, że działa ona silniej niż johimbina. Jest to pierwsza praca wskazująca, iż częściowy agonista receptorów α_2-adrenergicznych może zmniejszać masę ciała u otyłych zwierząt. Badania potwierdziły także, że guanfacyna nie działa typowo jak inni agoniści receptorów α_2-adrenergicznych (np. klonidyna, ksylazyna), i dlatego jest ciekawym ligandem tego receptora. Niestety jednak badania nie potwierdziły bezpieczeństwa przewlekłego stosowania guanfacyny w otyłości. Niekorzystne działania guanfacyny na ciśnienie tętnicze krwi, rytm serca, poziom glukozy oraz kortyzolu, występujące w skutecznej dawce, wiążą się niewątpliwie z istotnym wpływem tego leku na receptory α_1-adrenergiczne oraz α_{2B}- i α_{2C}-adrenergiczne.

Zadawalająca skuteczność guanfacyny skłoniła kierowany przeze mnie zespół do zaprojektowania, zsyntetyzowania oraz przebadania pochodnych guanfacyny. Zaprojektowano kilkanaście związków, które teoretycznie powinny spełniać przyjęte i przedstawione powyżej założenia – **selektywność do receptora α_{2A}-adrenergicznego** oraz **częściowy agonizm, słabszy niż guanfacyny**. Badania powinowactwa oraz aktywności wewnętrznej względem receptora α_2-adrenergicznego nie potwierdziły jednak oczekiwanego działania – zaprojektowane związki nie działały przez receptor α_{2A}-adrenergiczny. Publikacja z uzyskanych wyników zostanie opublikowana w 2018 roku – praca przyjęta jest do druku [B35].

Dalej, zaprojektowano oraz zsyntetyzowano także kilkanaście pochodnych guanabenzu, według ustalonych wcześniej, opisanych powyżej założeń. Kilka związków wykazało istotne powinowactwo do receptora α_{2A}-adrenergicznego (6-11 nM), nie wiążąc się istotnie do receptorów α_{2B}-adrenergicznego oraz α_1-adrenergicznych. **Osiągnięto zatem założony teoretycznie cel.** Następnie przeprowadziłam badania skuteczności zmniejszania

masy ciała dla trzech wybranych ligandów, które charakteryzują się najciekawszymi profilami wpływu na receptory adrenergiczne (są częściowymi agonistami). Jeden ze związków charakteryzuje się istotną skutecznością. Obecnie sprawdzana jest możliwość uzyskania ochrony patentowej dla tej struktury w badanym wskazaniu, dlatego szczegółowe wyniki nie mogą być jeszcze ujawniane. Jestem także w trakcie przygotowywania publikacji traktującej o działaniu guanabenzu na masę ciała, którą zamierzam opublikować po wyjaśnieniu kwestii wspomnianej ochrony patentowej.

Podjęliśmy także próby zaprojektowania oraz zsyntetyzowania częściowych agonistów receptorów α_2-adrenergicznych w oparciu o strukturę znanego liganda tych receptorów – ARC239. Ligand ten jest antagonistą receptorów zarówno α_1- jak i α_2-adrenergicznych. Uzyskane struktury udało się istotnie pozbawić wpływu na receptory α_1-adrenergiczne, co niewątpliwie należy uznać za sukces. Niestety wśród zsyntetyzowanych związków nie uzyskaliśmy częściowego agonisty receptora α_{2A}-adrenergicznego, a związki nie wykazywały istotnego wpływu na masę ciała zwierząt otyłych. Związki silnie wiązały się do receptora α_{2B}-adrenergicznego. Pięć związków o największym powinowactwie poddano badaniom wpływu na agregację płytek krwi, gdyż antagoniści tego receptora mogą być skuteczne w tym zakresie. Trzy z badanych związków wykazują istotne działanie antyagregacyjne. Wyniki badań zostały opracowane i są w trakcie publikowania.

Podjęłam także próbę poszukiwania częściowych agonistów receptora α_{2A}-adrenergicznego wśród pochodnych pirolidyn-2-onu. Związki o takiej budowie i istotnym powinowactwie w stosunku do receptorów adrenergicznych od wielu lat bada się na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Z opisanych wcześniej struktur [18], wybrałam trzy związki o istotnym powinowactwie do receptora α_{2A}-adrenergicznego, różniące się selektywnością w stosunku do pozostałych receptorów α-adrenergicznych. Przeprowadzone badania potwierdziły jednak, iż są to antagoniści tego receptora. Wykonałam jednak badania wpływu tych struktur na masę ciała zwierząt z otyłością indukowaną paszą bogato-tłuszczową oraz wstępne badania z zakresu farmakologii bezpieczeństwa. Dwa spośród badanych związków wykazały istotną skuteczność w redukcji masy ciała lub/i zaburzeń metabolicznych (zaburzenia profilu lipidowego i węglowodanowego), przy braku istotnych zaburzeń w obrębie układu krążenia oraz sedacji. Szczegółowe wyniki przedstawiłam w kolejnych dwóch publikacjach wchodzących do cyklu prac stanowiących podstawę habilitacji [H2 i H3].

H2 – Magdalena Dudek (Kotańska), Joanna Knutelska, Marek Bednarski, Leszek Nowiński, Małgorzata Zygmunt, Grzegorz Kazek, Barbara Mordyl, Monika Głuch-Lutwin, Paula Zaręba, Katarzyna Kulig, Jacek Sapa. Pyrrolidin-2-one derivatives may reduce body weight in rats with diet-induced obesity. Eur. J. Pharmacol. 2016;776:146-155 – cała praca w załączniku nr 5.

Do badań wybrano dwa związki – antagonistów receptorów α-adrenergicznych. Związek 1 silniej wiąże się do receptora α_{2A}-adrenergicznego niż α_{2B}-adrenergicznego, podczas gdy związek 2 silniej wiąże się do receptora α_{2B}-adrenergicznego. Oba badane związki nieznacznie wiążą się do receptorów α_1-adrenergicznych (K_i odpowiednio dla związku 1 i 2 = 297,9 i 649 nM).

Otyłość u szczurów indukowałam podawaniem paszy bogato-tłuszczowej przez okres 10 tygodni. Następnie przez 30 dni podawałam dootrzewnowo dwa badane związki w dawkach 2,5 lub 5 mg/kg m.c. /dzień. Zwierzęta ważyłam codziennie i monitorowałam ilość spożywanego pokarmu oraz wypitej wody. Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi, aktywność lokomotoryczną oraz temperaturę ciała mierzyłam telemetrycznie. W trakcie tych pomiarów zwierzęta bytowały w klatkach hodowlanych, a pomiary odbywały się bez żadnej ingerencji z mojej strony, tak więc maksymalnie został ograniczony stres w trakcie wykonywania tych badań.

Związek 1 podawany w dawce 5 mg/kg m.c./dzień przez 30 dni, istotnie zredukował masę ciała zwierząt otyłych do poziomu masy ciała zwierząt kontrolnych karmionych paszą standardową. Związek ten wykazywał także działanie anorektyczne oraz istotnie zmniejszał ilość otrzewnowej tkanki tłuszczowej, korzystnie wpływał na poziom glukozy oraz podnosił poziom glicerolu, istotnie obniżał temperaturę ciała przez 2 h po podaniu.

Wstępne badania bezpieczeństwa wykazały, iż związek ten nie wpływa na aktywność spontaniczną, poziom kortyzolu oraz na ciśnienie tętnicze krwi po przewlekłym podawaniu szczurom normotensyjnym (pomiary telemetryczne).

Kolejne badania związku 1 potrzebne są do określenia dokładnego mechanizmu działania redukującego masę ciała i wyrównującego zaburzenia metaboliczne. Lecz niewątpliwym sukcesem jest odkrycie jego korzystnych właściwości w tym zakresie.

Działanie związku 2 na masę ciała i zaburzenia metaboliczne nie było istotne, choć wykazano nieznaczne korzyści przy przewlekłym jego stosowaniu. Różnice w działaniu receptorowym związku 1 i związku 2 podkreślają, iż przy poszukiwaniu skutecznej struktury redukującej masę ciała ważny jest wpływ na podtyp α_{2A} receptorów adrenergicznych.

H3 – ***Magdalena Kotańska****, Katarzyna Kulig, Monika Marcinkowska, Marek Bednarski, Katarzyna Malawska, Paula Zaręba. Metabolic benefits of 1-(3-(4-(o-tolyl)piperazin-1-yl)propyl)pyrrolidin-2-one - a non-selective α-adrenoceptor antagonist. J Endocrinological Invest. 2017 doi: 10.1007/s40618-017-0779-7* – cała praca w załączniku nr 5.

Do badań wybrano związek, antagonistę receptorów α-adrenergicznych, który istotnie wiąże się do receptorów α_{1B}-adrenergicznych (IC_{50} = 32,6 ± 0,69 nM) oraz do receptorów α_{2A}-adrenergicznych (IC_{50} = 213 ± 32 nM).

Otyłość u szczurów indukowałam podawaniem paszy bogato-tłuszczowej przez okres 10 tygodni. Następnie przez 30 dni podawałam dootrzewnowo badany związek w dawkach 2 lub 5 mg/kg m.c. /dzień. Zwierzęta ważyłam codziennie i monitorowałam ilość spożywanego pokarmu

oraz wypitej wody. Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi, aktywność lokomotoryczną oraz temperaturę ciała mierzyłam telemetrycznie. W trakcie tych pomiarów zwierzęta bytowały w klatkach hodowlanych, a pomiary odbywały się bez żadnej ingerencji z mojej strony, tak więc maksymalnie został ograniczony stres w trakcie wykonywania tych badań.

Badany związek nie obniżał istotnie statystycznie masy ciała otyłych zwierząt. Nieznaczenie tylko zmniejszał ilość otrzewnowej tkanki tłuszczowej. Nie wpływał także na temperaturę ciała. Jednak w dawce 5 mg/kg m.c./dzień istotnie obniżał poziom glukozy we krwi oraz obniżał poziom triglicerydów. Nie wpływał natomiast na aktywność spontaniczną oraz ciśnienie tętnicze krwi w badaniach przewlekłych (metody telemetryczne).

Przeprowadzone badania pokazały, że nieselektywny antagonista receptorów α-adrenergicznych, pochodna pirolidyn-2-onu, może zmniejszać podniesiony poziom glukozy i triglicerydów u otyłych zwierząt, bez wpływu na ciśnienie tętnicze krwi. Brak wpływu na masę ciała może być spowodowany potrzebą dłuższego jego stosowania. Obecnie nie jest zarejestrowany żaden lek o działaniu α-adrenolitycznym, który nie zaburzałby ciśnienia tętniczego krwi, a taki związek mógłby zmniejszać hiperglikemię i dyslipidemie związane z odżywianiem się dietą bogatotłuszczową. Utrzymanie euglikemii jest jednym z celów efektywnej terapii syndromu metabolicznego, jak również ostrych zaburzeń sercowych, włączając zawał, gdyż zmniejsza się wtedy u pacjenta ryzyko komplikacji sercowych.

Uzyskane wyniki dla pochodnych pirolidyn-2-onu wskazały, iż zasadnym jest poszukiwanie związków zmniejszających masę ciała wśród podobnych struktur. Podjęto dlatego próbę zaprojektowania i zsyntetyzowania nowych ligandów receptora α_{2A}-adrenergicznego w oparciu o aktywne struktury. Jednak nowo-zsyntetyzowane związki charakteryzują się istotnym powinowactwem tylko do receptora α_1-adrenergicznego. Dla tych związków przeprowadzono badania wpływu na ciśnienie tętnicze krwi oraz na zaburzenia pracy serca w różnych modelach arytmii u szczurów, gdyż wykazano iż ligandy receptora α_1-adrenergicznego o podobnej budowie chemicznej mogą mieć korzystne właściwości w tym zakresie [19, 20]. Wyniki przedstawiono w dwóch publikacjach [B15, B17].

3.2. Badania ligandów receptora $5HT_6$ serotoninowego

Zaplanowałam i przeprowadziłam badania oceniające wpływ idalopirdyny – antagonisty receptora $5HT_6$ serotoninowego o określonym już bezpieczeństwie stosowania u ludzi - na masę ciała zwierząt z otyłością indukowaną podawaniem paszy bogato-tłuszczowej [H4]. Zwierzęta w trakcie leczenia trwającego 21 dni istotnie mniej jadły, a także istotnie mniej ważyły, miały mniejszy poziom triglicerydów oraz mniejszą ilość otrzewnowej tkanki tłuszczowej. Co bardzo istotne - badania wykazały, iż u zwierząt z fizjologiczną masą ciała, związek ten nie

powoduje zmniejszenia masy ciała, a takie działanie mogłoby być uznane jako działanie niepożądane. Co więcej, idalopirdyna nie wpływała na ruchliwość spontaniczną w badaniach przewlekłych przeprowadzonych w warunkach naturalnego bytowania zwierząt, nie działała sedatywnie, ani nie wywoływała pobudzenia zwierząt, co jest ważne z punktu widzenia terapii przewlekłej.

*H4 – **Magdalena Dudek (Kotańska)**, Monika Marcinkowska, Adam Bucki, Adrian Olczyk, Marcin Kołaczkowski. Idalopirdine - a small molecule antagonist of 5-HT_6 with therapeutic potential against obesity. Metab.* ***Brain Dis. 2015;30(6):1487-1494*** – cała praca w załączniku nr 5.

Otyłość u szczurów indukowałam podawaniem paszy bogato-tłuszczowej przez okres 10 tygodni. Następnie przez 21 dni podawałam dootrzewnowo badany związek w dawce 5 mg/kg m.c. /dzień. Zwierzęta ważyłam codziennie i monitorowałam ilość spożywanego pokarmu oraz wypitej wody. Wpływ na aktywność lokomotoryczną mierzyłam telemetrycznie. W trakcie tych pomiarów zwierzęta bytowały w klatkach hodowlanych, a pomiary odbywały się bez żadnej ingerencji z mojej strony, tak więc maksymalnie został ograniczony stres w trakcie wykonywania tych badań.

Idalopirdyna podawana dootrzewnowo szczurom karmionym paszą wysokotłuszczową powodowała istotny statystycznie spadek masy ciała w porównaniu do masy ciała szczurów w grupie kontrolnej z otyłością. Zwierzęta, którym podawano idalopirdynę ważyły o 9,2% mniej, spożywały istotnie mniej pokarmu, po zakończonym leczeniu miały mniejszą ilość tkanki tłuszczowej w otrzewnej, oraz niższy poziom triglicerydów w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej otyłej. Porównywalny spadek masy ciała w analogicznym modelu otyłości oznaczono wcześniej dla sibutraminy w dawce 3 mg/kg m.c./dzień [24], a także dla innego antagonisty receptora 5HT_6 – PRX-07034 [13]. Jest to więc wynik znaczący, a badany ligand warty dalszych badań w tym kierunku.

Następnie zbadałam wpływ idalopirdyny na ilość spożywanych kalorii w modelu nadmiernego objadania się [H5]. Zwierzęta pomimo dostępności produktów, które lubią spożywać w nadmiarze (ser, orzeszki, czekolada, mleko), istotnie mniej jadły i w czasie podawania idalopirdyny istotnie mniej przybierały na wadze w porównaniu do grupy kontrolnej. Mechanizm działania idalopirdyny – antagonizm do receptora 5HT_6 ściśle sugeruje, iż zmniejszanie przyjmowania pokarmu mogło być związane z pobudzaniem ośrodka sytości. Trudno jest jednak, a wręcz niemożliwe jest zbadanie odczuć u zwierząt (nie motywację, a odczucia), dlatego dalsze badania, najlepiej już u ochotników mogłyby potwierdzić to przypuszczenie. Jest to możliwe, gdyż związek ten podlega badaniom klinicznym u chorych z chorobą Alzheimera. Wyniki moich badań dowodzą jednoznacznie, że idalopirdyna ma potencjał w zmniejszaniu otyłości.

*H5 – **Magdalena Kotańska,** Klaudia Lustyk, Adam Bucki, Monika Marcinkowska, Joanna Śniecikowska, Marcin Kołaczkowski. Idalopirdine, a selective 5-HT6 receptor antagonist, reduces food intake and body weight in a model of excessive eating. Matab Brain Dis 2018* doi: 10.1007/s11011-017-0175-1 – cała praca w załączniku nr 5.

Na podstawie literatury opracowałam model nadmiernego objadania się dietą preferencyjną, w którym szczury oprócz dostępności do paszy standardowej miały nieograniczony dostęp do wysokiej jakości produktów, którymi lubią się objadać, tj.: sera żółtego, orzeszków ziemnych, czekolady mlecznej, mleka kondensowanego 7%. Spożywanie tych produktów powodowało, iż zwierzęta znacznie szybciej przybierały na wadze w porównaniu ze zwierzętami, które karmione były wyłącznie paszą standardową. Od 8 dnia stosowania diety, różnica masy ciała zwierząt, pomiędzy grupą karmioną paszą preferencyjną, a grupą kontrolną spożywającą tylko standardową paszę, była istotna statystycznie i wynosiła odpowiednio w 8 i 28 dniu 6,51% i 14,82%. Dodatkowo u szczurów, które miały nieograniczoną możliwość spożywania produktów preferencyjnych oznaczono istotny wzrost poziomu triglicerydów, cholesterolu oraz glukozy we krwi, a także istotnie większą ilość tkanki tłuszczowej w otrzewnej. Udało się zatem opracować bardzo skuteczny model indukcji otyłości i zaburzeń metabolicznych.

W modelu nadmiernego objadania zwierzęta ważyłam codziennie, a ilość spożywanego pokarmu oraz wypitej wody mierzyłam trzy razy w tygodniu. Po okresie podawania badanego związku, od szczurów pobrałam krew na badania biochemiczne.

Wykonałam dodatkowo badanie wpływu idalopirdyny na ilość spożywanego pokarmu po jednorazowym podaniu leku zwierzętom, po okresie 20 godzinnego głodzenia – model hiperfagii po czasowym odstawieniu jedzenia. Test ten miał na celu sprawdzenie, czy idalopirdyna skutecznie hamuje odruch objadania po okresie głodzenia - wpływ związku na ośrodek sytości.

Aby wykluczyć prawdopodobieństwo, iż zmniejszone spożywanie produktów preferencyjnych spowodowane jest zaburzeniami przewodu pokarmowego, jak na przykład nudności, wykonałam pomiar ilości przyjęcia przez zwierzęta glinki kaolinowej (pica behavior test).

Zwierzęta, które otrzymywały idalopirdynę i karmione były paszą z produktami, którymi lubią się objadać, istotnie statystycznie mniej jadły w porównaniu do grupy kontrolnej analogicznie karmionej. Dodatkowo miały mniejszą ilość tkanki tłuszczowej w otrzewnej, niższy poziom triglicerydów, cholesterolu oraz glukozy. Wskazuje to, iż przyjmowanie idalopirdyny skutecznie zapobiegało rozwojowi otyłości i zaburzeń metabolicznych. Dodatkowo idalopirdyna nie powodowała zaburzeń przewodu pokarmowego, jak nudności, co przy wcześniej określonym braku wpływu na aktywność lokomotoryczną podkreśla skuteczność i wstępnie wskazuje na bezpieczeństwo jej działania. Idalopirdyna nie wpływała na ilość przyjętego pokarmu po okresie głodzenia (model hiperfagii po głodzeniu). Test ten używa się często do wstępnej oceny wpływu na ilość przyjętego pokarmu. Skuteczne w redukcji masy ciała leki takie jak: sibutramina, lorkaseryna, rimonabant, fenfluramina wykazywały aktywność w analogicznym modelu [25, 26, 27, 28]. Możliwe jest, że antagoniści receptora $5HT_6$ nie są zdolni do indukowania statystycznie istotnego efektu w eksperymencie po jednorazowym podaniu, tak jak w rzeczywistości nie wpływają na ilość przyjmowanego pokarmu po jednorazowym podaniu [13]. Jednak ze względu na specjalny, wymagany w tym modelu schemat karmienia przed podaniem związku, nie jest możliwe przeprowadzenie tego samego eksperymentu po kilkakrotnym podawaniu. Dopiero badania u ludzi mogą potwierdzić odczucia sytości i głodu po przewlekłym stosowaniu tego związku.

Następnie wybrałam do badań związek ADN2013, który także wykazuje powinowactwo do receptora $5HT_6$ serotoninowego, a także jest częściowym agonistą receptora D_2 dopaminowego. Wcześniej potwierdzono jego potencjał w znoszeniu zaburzeń afektywnych i demencji [21]. Niestety związek ten okazał się nieskuteczny w prowadzonych przeze mnie badaniach. Wyniki planuję opublikować.

Dalej zaplanowałam i przeprowadziłam badania wpływu na masę ciała i zaburzenia metaboliczne ciekawego ze względu na profil receptorowy związku - EMD-386088, który jest częściowym agonistą receptora $5HT_6$ i inhibitorem transportera dla dopaminy [H6]. Związek ten był wcześniej szeroko badany pod względem wyrównywania zaburzeń afektywnych i charakteryzował się skutecznością i bezpieczeństwem stosowania u zwierząt [22, 23].

Moje badania wykazały natomiast, że EMD-386088 zmniejszał masę ciała oraz przyjmowanie kalorii u otyłych zwierząt oraz u szczurów w modelu nadmiernego objadania się. Pomimo zwiększania dostępności zewnątrzkomórkowej dopaminy związek ten nie powodował nudności, co byłoby nieakceptowalnym działaniem niepożądanym z punktu widzenia terapii przewlekłej. Przeprowadzone badania pokazują zatem, że związek EMD-386088 ma potencjał w zmniejszaniu otyłości i warty jest prowadzenia dalszych badań.

*H6 – **Magdalena Kotańska,** Joanna Śniecikowska, Magdalena Jastrzębska-Więsek, Marcin Kołaczkowski, Karolina Pytka. Metabolic and cardiovascular benefits and risks of EMD386088 – 5-HT6 receptor partial agonist and dopamine transporter inhibitor.* ***Frontiers in Neurosci. 2017;11:50*** – cała praca w załączniku nr 5.

Badania związku EMD386088 przeprowadziłam w dwóch modelach: otyłości wywołanej podawaniem paszy bogato-tłuszczowej oraz nadmiernego objadania się paszą preferencyjną.

Otyłość u szczurów indukowałam podawaniem paszy bogato-tłuszczowej przez okres 10 tygodni. Następnie przez 21 dni podawałam dootrzewnowo badany związek w dawce 2,5 lub 5 mg/kg m.c./dzień (badania wpływu związku na otyłość).

Szczury bez otyłości karmiłam paszą preferencyjną, którą zwierzęta nadmiernie się objadają przez okres 21 dni. Równolegle podawałam badany związek w dawce 5 mg/kg m.c./dzień (badania wpływu związku na ilość spożywania paszy preferencyjnej). Zwierzęta ważyłam codziennie i monitorowałam ilość spożywanego pokarmu oraz wypitej wody. W osoczu pobranym od zwierząt z obu modeli oznaczyłam ilość glukozy oraz glicerolu.

Wykonałam badania ewentualnych zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego przez pomiar spożywania glinki kaolinowej (pica behavior test). Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi mierzyłam telemetrycznie. W trakcie tych pomiarów zwierzęta bytowały w klatkach hodowlanych, a pomiary odbywały się bez żadnej ingerencji z mojej strony, tak więc maksymalnie został ograniczony stres w trakcie wykonywania tych badań.

Związek EMD386088 w dawce 5 mg/kg m.c./dzień istotnie statystycznie zmniejszał masę ciała zwierząt w obu modelach, w porównaniu z grupami kontrolnymi. U szczurów, którym podawano badany związek oznaczono istotnie statystycznie niższy poziom glukozy oraz wyższy poziom glicerolu. Pomimo, iż związek jest inhibitorem transportera dla dopaminy, badania nie wykazały, iż powoduje on nudności po jednokrotnym podaniu. Niestety EMD386088 w aktywnej dawce – 5 mg/kg m.c., istotnie podnosił ciśnienie tętnicze krwi do 8 godziny po podaniu.

EMD386088 charakteryzuje się ciekawym profilem receptorowym. Jest częściowym agonistą receptora $5HT_6$ serotoninergicznego, wiąże się z receptorem $5HT_3$ serotoninergicznym, a także hamuje transporter dla dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie trzy jego właściwości mogą być związane z tak dobrą skutecznością w redukcji masy ciała i zaburzeń metabolicznych. Wzrost ciśnienia tętniczego obserwowany po podaniu EMD386088 niewątpliwie wiąże się ze zwiększaniem poziomu dopaminy. Inny używany obecnie do zmniejszania masy ciała lek – bupropion, którego mechanizm działania wiąże się z blokowaniem transportera dla dopaminy także powoduje wzrost ciśnienia tętniczego [29]. Jest on jednak dopuszczony do stosowania w otyłości, gdyż wykazano, iż zmniejszanie masy ciała wiąże się z poprawą zaburzeń metabolicznych i zmniejsza czynnik ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych [30, 31]. Poza tym bardzo często rozwija się tolerancja na wzrost ciśnienia tętniczego przy przewlekłym stosowaniu inhibitorów wychwytu zwrotnego katecholamin [29]. Zatem początkowy wpływ na ciśnienie tętnicze związku EMD386088, który w otyłości byłby używany przewlekle nie jest jednak istotny.

Reasumując:

- *Wykazałam, że zarówno johimbina, jak i guanfacyna mogą zmniejszać masę ciała otyłych zwierząt oraz że działają anorektyczne. Pokazałam, że guanfacyna - częściowy agonista receptorów α_2-adrenergicznych, działa silniej w tym zakresie niż johimbina (**publikacja H1**).*
- *Potwierdziłam, że guanfacyna nie działa typowo, jak inni agoniści receptorów α_2-adrenergicznych (np. klonidyna, ksylazyna) i dlatego jest ciekawym ligandem tego receptora, a poszukiwanie skutecznych rozwiązań zwalczania otyłości wśród pochodnych guanfacyny jest jak najbardziej zasadne (**publikacja H1**).*
- *Badając związki o różnorodnym profilu w stosunku do receptorów α-adrenergicznych wykazałam, iż podtyp α_{2A} receptora adrenergicznego oraz zmniejszanie odpowiedzi naturalnych ligandów przez ten podtyp, odgrywa istotną rolę w redukowaniu masy ciała (**publikacje H1, H2, H3**).*
- *Na podstawie wniosków uzyskanych z moich badań, udało się zaprojektować i zsyntetyzować nowe, skuteczne w zmniejszaniu masy ciała ligandy receptora α_{2A}-adrenergicznego, w tym częściowych agonistów.*

- *Odkryłam, iż dwie pochodne pirolidyn-2-onu mogą istotnie redukować masę ciała zwierząt otyłych lub/i wyrównywać związane z nią zaburzenia metaboliczne, jak hiperglikemia oraz dyslipidemie (**publikacja H2 i H3**).*
- *Na podstawie literatury opracowałam model nadmiernego objadania się dietą preferencyjną, w którym u zwierząt istotnie indukuje się otyłość (**publikacja H5 i H6**).*
- *Wykazałam istotne działanie redukujące masę ciała zwierząt otyłych oraz działanie anorektyczne idalopirdyny – antagonisty receptora $5HT_6$ serotoninowego, znajdującego się w trzeciej fazie badań klinicznych (**publikacja H4 i H5**).*
- *Wykonałam wstępne badania bezpieczeństwa idalopirdyny u zwierząt otyłych, które potwierdziły brak indukowania przez ten związek istotnych zaburzeń ciśnienia tętniczego krwi, a także nudności, czy sedacji (**publikacja H4 i H5**).*
- *Zaplanowałam i przeprowadziłam badania wpływu na masę ciała ciekawego ze względu na profil receptorowy związku - EMD-386088, który jest częściowym agonistą receptora $5HT_6$ i inhibitorem transportera dla dopaminy, w modelach: otyłości oraz nadmiernego objadania się. Wykazałam jego istotne działanie w tym zakresie (**publikacja H6**).*
- *Moje badania pokazują zasadność poszukiwania skutecznych w redukowaniu masy ciała związków wśród ligandów receptora α_{2A}-adrenergicznego oraz $5HT_6$ serotoninowego (**publikacja H1, H2, H3, H4, H5 i H6**).*

4. Omówienie ewentualnego wykorzystania otrzymanych wyników

Prowadzone badania kwalifikują się do badań podstawowych, przedstawiają oryginalne eksperymentalne prace badawcze mające na celu zdobycie nowej wiedzy z zakresu farmakologii eksperymentalnej, chemii medycznej oraz medycyny doświadczalnej. Uzyskane wyniki mogą pomóc w stworzeniu nowego bezpiecznego podejścia do leczenia nadwagi oraz otyłości.

Wyniki badań wskazały, skuteczne w zmniejszaniu masy ciała ligandy receptora α_{2A}-adrenergicznego (związek EP41) oraz receptora $5HT_6$ serotoninowego (idalopirdyna, EMD-386088) o zadawalającym na wstępnym etapie badań bezpieczeństwie. Odkryto, iż agoniści receptora α_2-adrenergicznego – guanfacyna oraz guanabenz – leki stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego mogą zmniejszać masę ciała osobników z otyłością. Otrzymane wyniki pokazały, iż

zasadne jest projektowanie nowych związków działających przez te konkretne punkty uchwytu działania i w tych konkretnych mechanizmach.

Należy podkreślić, iż poszukiwanie nowych związków wśród struktur podobnych lub metabolitów dostępnych na rynku przez wiele lat leków, a także nowych wskazań dla leków stosowanych już w terapii, lub związków znajdujących się w fazie badań klinicznych, daje wiedzę, która może być szybciej i efektywniej wykorzystana z punktu widzenia zwalczania konkretnego schorzenia. Wyniki uzyskane dla idalopirdyny są niezwykle cenne, gdyż związek ten przeszedł liczne badania kliniczne i ma potwierdzone bezpieczeństwo stosowania u człowieka, zatem poszukiwanie dla niego nowych wskazań, jest jak najbardziej rozwojowe i korzystne z punktu widzenia ekonomicznego i społecznego.

5. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH

5.1. OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA DOROBKU NAUKOWEGO

Aktualnie mój dorobek naukowy obejmuje **71** pozycje. Składa się z: **45** publikacji naukowych, w tym **43** pełnotekstowych publikacji oryginalnych w angielskojęzycznych, recenzowanych czasopismach, posiadających impact factor, **1** pełnotekstowej, oryginalnej publikacji w angielskojęzycznym czasopiśmie recenzowanym, nieposiadającym impact factor, **1** polskojęzycznej publikacji przeglądowej, oraz **26** doniesień zjazdowych, w tym **3** opublikowanych w suplementach do czasopism posiadających impact factor. Sumaryczny współczynnik oddziaływania impact factor (IF) publikacji recenzowanych wynosi **90,791**, co odpowiada punktacji MNiSW = **963**. Całkowita liczba cytowań wg bazy Web of Science wynosi **174**, a indeks Hirsha h=**8**. *(Dane na dzień 16.01.2018)*

Do chwili obecnej brałam/biorę udział łącznie w **11** projektach naukowych, w tym: **2** grantach dofinansowanych przez NCBiR, **6** grantach finansowanych z NCN (**2** jako kierownik projektu - konkurs OPUS) oraz **3** projektach własnych/statutowych na utrzymanie potencjału badawczego finansowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego jako kierownik projektu (dokładne

informacje zawarłam w punkcie 5.5 tego autoreferatu oraz w załączniku 7).
Od 2011 roku sprawowałam opiekę naukową nad **9** magistrantami podczas wykonywania prac magisterskich (szczegóły w załączniku 7).
Trzykrotnie otrzymałam Nagrodę Dziekana Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum za działalność naukową (załącznik 7).
Współpracuję naukowo z kilkoma ośrodkami badawczymi (dokładne informacje zawarłam w punkcie 5.4 tego autoreferatu oraz w załączniku 7).

Analiza bibliometryczna

	Z wyłączeniem prac stanowiących podstawę habilitacji				Prace stanowiące podstawę habilitacji		Sumarycznie	
	Przed doktoratem		Po doktoracie					
	Ilość	IF	Ilość	IF	Ilość	IF	Ilość	IF
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe	**4**	**5,477**	**34**	**68,262**	**6**	**17,052**	**44**	**90,791**
Artykuły przeglądowe	-		**1**	-	-	-	**1**	-
Liczba streszczeń ze zjazdów	**4**	-	**22**	-	-	-	**26**	-
Sumarycznie	**8**	**5,477**	**57**	**68,262**	**6**	**17,052**	**71**	**90,791**

Nazwa bazy	Liczba cytowań	Index Hirscha
Web of Science Core Collection	**174**	**8**

5.2. AKTYWNOŚCI NAUKOWO-BADAWCZE PRZED UZYSKANIEM STOPNIA DOKTORA

Pracę naukowo-badawczą rozpoczęłam od badań oceny właściwości sedatywnych oraz przeciwbólowych nowo-zsyntetyzowanych związków – pochodnych 2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydropirydo[2,3-d]-pirymidyny. Część z tych badań stanowiły podstawę mojej pracy magisterskiej, pt.: „Działanie uspokajające nowych pochodnych 2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydropirydo[2,3-d]-pirymidyny", którą obroniłam z wyróżnieniem w 2004 roku. Wyniki badań zostały opublikowane w czterech pracach [A1, A4, B1, B16]. W badaniach tych poszukiwałam pośród nowo-zsyntetyzowanych związków struktur aktywnych, charakteryzujących się istotnym działaniem przeciwbólowym, przeciwzapalnym i uspokajającym.

Następnie prowadziłam badania poszukiwania nowych aktywności biologicznych kwasu α-liponowego – naturalnie występującego związku o bardzo silnej aktywności antyoksydacyjnej i dużym potencjale w wielu wskazaniach, leku obecnie stosowanego w neuropatii cukrzycowej. Badania wpływu tego interesującego związku na rozwój tolerancji na nitroglicerynę stały się podstawą mojej rozprawy doktorskiej, którą obroniłam z wyróżnieniem w 2009 roku (tytuł: „Wpływ kwasu α-liponowego na rozwój tolerancji na nitroglicerynę w badaniach *in vivo* i *in vitro*"). Wykazałam, że kwas α-liponowy zapobiegał rozwojowi tolerancji na nitroglicerynę przy równoległym, przewlekłym podawaniu obu leków. W pracy pokazałam, iż istotną rolę w jego działaniu odgrywało wyrównywanie zaburzeń oksydacyjnych indukowanych podawaniem nitrogliceryny, ale także, że działanie jego było związane z przemianami i uwalnianiem siarki sulfanowej – naturalnego magazynu siarkowodoru. Uzyskane wyniki opublikowano w 2008 i 2010 [A2, A3, B2].

5.3. AKTYWNOŚĆ NAUKOWO-BADAWCZE PO UZYSKANIU STOPNIA DOKTORA (BADANIA JUŻ ZAKOŃCZONE ORAZ AKTUALNIE PROWADZONE)

Prowadzone przeze mnie badania po uzyskaniu stopnia doktora obejmują:

1. Badania aktywności biologicznej związków siarki
2. Badania poszukiwania nowych skutecznych związków z potencjałem do leczenia chorób cywilizacyjnych: A. otyłości i cukrzycy, B. nadciśnienia tętniczego i zaburzeń rytmu pracy serca, C. łagodnego przerostu gruczołu krokowego, D. zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego
3. Farmakologia bezpieczeństwa potencjalnych środków leczniczych

5.3.1. Badania aktywności biologicznej związków siarki

Zaraz po uzyskaniu tytułu doktora nauk farmaceutycznych moja działalność naukowa skupiała się na dalszym poszukiwaniu nowych aktywności biologicznych kwasu α-liponowego oraz próbie wyjaśnienia mechanizmu jego działania. Obecność w strukturze kwasu α-liponowego dwóch atomów siarki stała się podstawą do podjęcia badań poszukiwania innych, poza działaniem antyoksydacyjnym, mechanizmów jego aktywności. Moje badania wykazały, iż podawanie kwasu α-liponowego zwiększa poziom siarki sulfanowej w wielu tkankach, a także nasila aktywność rodanazy – enzymu uczestniczącego w przemianach i uwalnianiu siarki sulfanowej oraz siarkowodoru [A3]. Podjęłam zatem badania, których celem było sprawdzenie, czy kwas α-liponowy może działać jak siarkowodór.

Współcześnie prowadzone badania wskazują, że H_2S jest endogennie produkowanym mediatorem, mającym znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania organizmu zwierząt i ludzi. Jednym z głównych mechanizmów działania H_2S jest wpływ na zależne od ATP kanały potasowe (K_{ATP}), które są heteromultimerami podjednostek kanałów potasowych i receptorów sulfonylomocznikowych (SUR) [32]. Sugeruje się, że działanie H_2S polega na sulfhydracji, czyli przeniesieniu grupy sulfhydrylowej na cysteinę receptora SUR, co prowadzi do otwarcia K_{ATP} [33]. Udowodniono, iż ten mechanizm działania związany jest z działaniem przeciwzapalnym oraz przeciwarytmicznym siarkowodoru. W literaturze pojawiały się pierwsze doniesienia, iż także kwas α-liponowy może wykazywać działanie przeciwzapalne oraz zmniejszać zaburzenia poreperfuzyjne w modelu okluzji-reperfuzji. Podjęłam się zatem sprawdzenia, czy te aktywności kwasu α-liponowego mogą być związane z wpływem na poziom siarki sulfanowej oraz na kanały potasowe ATP-zależne.

Przeciwzapalne właściwości kwasu α-liponowego zbadałam poprzez poziom infiltracji neutrofili w przebiegu indukowanego zymosanem stanu zapalnego otrzewnej u myszy [B9] oraz wielkość indukowanego karagenem obrzęku łapy u myszy [B7]. Z kolei jego kardioprotekcyjne działanie w warunkach *in vitro* określając poreperfuzyjne zaburzenia rytmu serca izolowanego od szczura [B12] oraz wpływ na ciśnienie tętnicze krwi po jednokrotnym podaniu [B21].

Uzyskane w zwierzęcych modelach stanu zapalnego wyniki potwierdziły przeciwzapalne działanie kwasu α-liponowego. Zaobserwowano niemal całkowite zahamowanie infiltracji neutrofili w indukowanym zymosanem zapaleniu otrzewnej u myszy. Jednocześnie u zwierząt otrzymujących kwas α-liponowy, w wysiękach pobranych z jamy otrzewnowej oznaczono prawie dwunastokrotny wzrost poziomu

siarki sulfanowej w porównaniu z grupą kontrolną [B9]. Podawanie kwasu α-liponowego także znacząco ogranicza wielkość indukowanego karagenem obrzęku łapy u myszy. Jednocześnie przy łącznym podaniu kwasu alfa-liponowego i glibenklamidu (blokera kanałów K_{ATP}), kwas alfa-liponowy nie wykazuje działania przeciwzapalnego [B7].

W modelu okluzji-reperfuzji kwas α-liponowy istotnie zmniejsza ilość poreperfuzyjnych zaburzeń rytmu serca szczura w warunkach *in vitro*. Jednak w obecności glibenklamidu nie redukuje on ilości tych zaburzeń [B12]. Znoszenie aktywności farmakologicznej kwasu α-liponowego przez blokera kanałów potasowych ATP zależnych – glibenklamid – sugeruje, iż mechanizm tego działania może być związany z wpływem na te kanały.

Kwas α-liponowy działa hipotensyjnie, ale działania tego nie obserwuje się przy równoczesnym stosowaniu glibenklamidu. Wpływ na kanały potasowe ATP zależne może być zatem także związany z działaniem hipotensyjnym kwasu α-liponowego [B21].

Dalej zajmowałam się poszukiwaniem aktywności biologicznej innych związków siarki (kwasu 2,4-dimerkaptobutanowego, kwasu 2,4-bis(metylotio)butanowego, S-allilocysteiny, dipropylodisiarczku, diallilosiarczku, diallilodisiarczku, triallilotrisiarczku) zarówno w układzie krążenia, jak i ze względu na potencjał przeciwzapalny w ramach badań własnych oraz współpracy z zespołem Katedry Biochemii Lekarskiej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Wyniki zostały opublikowane [B4, B6, B11, B14, B20, B29] lub są w trakcie publikowania.

5.3.2. Badania poszukiwania nowych skutecznych związków z potencjałem do leczenia chorób cywilizacyjnych: 1. otyłości i cukrzycy, 2. nadciśnienia tętniczego i zaburzeń rytmu pracy serca, 3. łagodnego przerostu gruczołu krokowego, 4. zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego.

5.3.2.1. Otyłość i zaburzenia metaboliczne

Obecnie prowadzę badania z zakresu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nowych związków chemicznych w kierunku zwalczania otyłości i zaburzeń metabolicznych wśród ligandów receptorów: α_{2A}-adrenergicznego, H_3 histaminowego, $5HT_6$ serotoninowego oraz A_2 adenozynowego.

5.3.2.1.A. Ligandy receptora α_{2A}-adrenergicznego

Od sierpnia 2012 do sierpnia 2016 roku kierowałam projektem finansowanym z Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu OPUS, pt. "Częściowi agoniści receptorów α_2-adrenergicznych jako nowa perspektywa skutecznego i bezpiecznego zmniejszania masy ciała i otyłości". Część wyników uzyskanych w ramach projektu została już opublikowana i wchodzi w cykl prac będących podstawą habilitacji [H1, H2, H3]. Obecnie dalej jeszcze, we współpracy z zespołem z Katedry Chemii Leków Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, prowadzę poszerzone badania potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo jednego z najlepiej rokujących związków.

5.3.2.1.B. Ligandy receptora H_3 histaminowego

W lipcu 2017 roku otrzymałam w konkursie OPUS grant z Narodowego Centrum Nauki pt.: „Analiza i ocena skuteczności działania anorektycznego oraz bezpieczeństwa nowych ligandów receptora H_3 histaminowego" i prowadzę badania w tym temacie.

Poprzez blokowanie autoreceptorów H_3 histaminowych w ośrodkowym układzie nerwowym dochodzi do nasilenia syntezy i odhamowania uwalniania histaminy [34]. Neuroprzekaźnik ten uczestniczy w zależnym od leptyny hamowaniu przyjmowania pokarmu, wpływając na receptory H_1 histaminowe [35, 36, 37]. Zwiększa także aktywność motoryczną oraz aktywność układu współczulnego [35]. Co więcej, histamina, poprzez wpływ na heteroreceptory H_3 histaminowe, reguluje uwalnianie i wzajemne oddziaływanie innych neurotransmiterów, takich jak: dopamina, acetylocholina, serotonina, norepinefryna, kwas γ-aminomasłowy, glutaminian, substancja P [34, 35]. W ten sposób pośrednio kontroluje np.: przyjmowanie pokarmu czy aktywność motoryczną [35, 38]. Histamina wpływa również na metabolizm obwodowy, zwiększając lipolizę białej tkanki tłuszczowej [35, 37]. Biorąc pod uwagę lokalizację receptorów H_3 histaminowych, jak też ich funkcje fizjologiczne, postuluje się wykorzystanie antagonistów/odwrotnych agonistów receptorów H_3 histaminowych m.in. w terapii otyłości [39, 40, 41]. W wielu badaniach wykazano, iż blokowanie receptorów H_3 histaminowych zmniejsza istotnie przyjmowanie pokarmów przez zwierzęta, zależnie od dawki podawanego leku [42, 43, 44], jednak ze względu na toksyczność istotnie działających związków, jest uzasadniona potrzeba poszukiwania innych aktywnych

w tym zakresie struktur. Dodatkowo związki o takim punkcie uchwytu działania są zdolne do zmniejszania poziomu glukozy oraz triglicerydów w osoczu [42], co jest istotne, ponieważ zaburzenia przemiany węglowodanów i lipidów towarzyszące otyłości są przyczyną zwiększonego ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy typu II.

W ramach projektu zaplanowałam syntezę kilkudziesięciu struktur chemicznych, a następnie badania skuteczności i bezpieczeństwa najlepiej wiążących się do receptora H_3 histaminowego 5 struktur. Zaproponowane badania są oryginalną pracą badawczą. Wykonanie tych badań może przyczynić się do odkrycia aktywnych związków wpływających na spadek masy ciała, jak też stworzenie nowych koncepcji leczenia otyłości. Mam nadzieję, że wyniki badań pozwolą także na zaprojektowanie i otrzymanie kolejnych, skutecznych i bezpiecznych struktur.

Wcześniej w latach 2015 – 2017 w ramach badań statutowych prowadziłam wstępne badania w tej tematyce, w ramach współpracy z zespołem Katedry Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Zaplanowałam, wykonałam wstępne testy, które potwierdziły, iż zaprojektowane i nowo-zsyntetyzowane związki, o tym mechanizmie działania, mają potencjał działania anorektycznego. Wyniki zostaną w najbliższym czasie opublikowane. Wykonałam także badania wpływu jednego z dwóch obecnie znajdujących się w klinice ligandów receptora H_3 histaminowego – pitolisantu, na zaburzenia afektywne oraz metaboliczne indukowane przewlekłym podawaniem olanzapiny [B23] oraz na masę ciała myszy otyłych (wyniki są w trakcie publikowania).

5.3.2.1.C. Ligandy receptora $5HT_6$ serotoninowego

Od roku 2013 prowadzę badania poszukiwania bezpiecznych i skutecznych w zmniejszaniu masy ciała i redukcji zaburzeń metabolicznych związków wśród ligandów receptora $5HT_6$ serotoninergicznego. Wyniki z tych badań realizowanych w ramach funduszy statutowych we współpracy z zespołem z Katedry Chemii Leków Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, wchodzą do cyklu mojej pracy habilitacyjnej i zostały omówione wcześniej [H4, H5, H6].

Kolejne badania struktur o innej budowie chemicznej (pochodne triazynowe) wykonuje w ramach projektu OPUS finansowanego z Narodowego Centrum Nauki realizowanego we współpracy z zespołem z Katedry Technologii i Biotechnologii

Środków Leczniczych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum pod kierownictwem Pani dr hab. Jadwigi Handzlik. Wyniki są w trakcie publikowania.

5.3.2.1.D. Ligandy receptora A_2 adenozynowego

W roku 2016 zainteresowałam się kolejnymi możliwościami poszukiwania aktywnych związków w temacie otyłości – receptorami adenozynowymi A_2. Zaplanowałam badania skuteczności nowo-zsyntetyzowanych ligandów receptora A_2 adenozynowego w zmniejszaniu masy ciała oraz wyrównywaniu zaburzeń metabolicznych w indukowanych dietą: otyłości i cukrzycy.

Receptor adenozynowy A_2 jest obiecującym celem terapeutycznym w leczeniu otyłości oraz cukrzycy [45]. Agoniści receptora A_{2A} oraz zarówno agoniści, jak i antagoniści receptora A_{2B} wykazują potencjał redukowania zaburzeń metabolicznych [45]. Agoniści receptora A_{2A} mogą indukować działanie przeciwzapalne konieczne dla przeżycia komórek β wysp trzustkowych oraz zwiększać wydzielanie insuliny [45], mogą także zmniejszać przyjmowanie pokarmu [46] oraz zwiększać termogenezę i lipolizę [47]. Aktywacja receptora adenozynowego A_{2B} może prowadzić do zmniejszenia oporności na insulinę, zmniejszenia hiperglikemii, działania przeciwzapalnego, w tym w adipocytach, zmniejszenia zaburzeń funkcjonowania komórek β wysp trzustkowych. Natomiast antagoniści receptora A_{2B} adenozynowego mogą wywoływać takie efekty jak: wzrost uwalniania insuliny, zmniejszenie produkcji glukozy, spadek gromadzenia tłuszczu w wątrobie, zmniejszenie oporności na insulinę, działanie przeciwzapalne [45]. Zatem, receptory A_2 regulują homeostazę glukozy w przebiegu cukrzycy i otyłości, a ligandy tych receptorów mogą być przydatne do zapobiegania i leczenia zaburzeń metabolicznych związanych z otyłością.

Dzięki współpracy z zespołem Katedry Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, udało mi się już przeprowadzić pierwsze, wstępne badania z tego tematu.

5.3.2.2. Nadciśnienie tętnicze i zaburzenia rytmu pracy serca

Od 2009 roku prowadzę badania poszukiwania związków o aktywności hipotensyjnej oraz przeciwarytmicznej. Oprócz znanych skutecznych metod pomiaru ciśnienia tętniczego i oceny rytmu pracy serca, przystosowałam i wprowadziłam w pracowni metodę telemetryczną. Prowadzę badania za pomocą

nowoczesnego systemu do pomiaru tych parametrów – Stellar, dzięki któremu pomiary można wykonywać przewlekle u zwierząt bytujących stadnie w klatkach hodowlanych. Badania wpływu związków na rytm pracy serca wykonuję także na izolowanych od zwierząt sercach. Do tej pory ukazało się z tego tematu jedenaście prac których jestem współautorem [B8, B12, B15, B17, B18, B19, B21, B25, B28, B29, B32]. Badania aktywności hipotensyjnej lub wpływu na ciśnienie tętnicze krwi wykonałam dla pochodnych: teofiliny, pirollidyn-2-onu, propan-2-olu oraz dla kwasu α-liponowego i jego metabolitów, molsidominy i/lub sildenafilu łącznie z L-DOPĄ. Uczestniczyłam w badaniach aktywności przeciwarytmicznej lub wpływu na częstotliwość pracy serca dla pochodnych teofiliny, pirollidyn-2-onu, ksantonu, propan-2-olu, 2-metoksyfenylopiperazyny oraz dla kwasu α-liponowego.

Od roku 2016 uczestniczę też w badaniach poszukiwania związków o aktywności przeciwagregacyjnej wśród ligandów receptora α_{2B}-adrenergicznego [B33, B35].

5.3.2.3. Łagodny przerost gruczołu krokowego

W ramach projektu finansowanego z Narodowego Centrum Nauki prowadziłam badania poszukiwania nowych rozwiązań leczenia łagodnego przerostu gruczołu krokowego. Czynnie uczestniczyłam w projektowaniu i wykonywaniu badań, które były realizowane przez zespół Katedry Farmakodynamiki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum oraz Katedry Chemii Leków Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Pierwsza publikacja z uzyskanych wyników ukazała się w 2016 roku [B26], kolejne są w trakcie publikowania.

5.3.2.3. Zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego

Czynnie włączam się także w prowadzone w Katedrze Farmakodynamiki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum badania poszukiwania aktywnych związków względem chorób lub zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, takich jak depresja [B23, B24, B27, B30, B31], czy drgawki [B10].

5.3.3. Farmakologia bezpieczeństwa potencjalnych środków leczniczych

Prowadziłam/prowadzę także badania z zakresu farmakologii bezpieczeństwa nowo-projektowanych cząsteczek chemicznych.

Bezpieczeństwo i skuteczność terapii rozmaitych chorób człowieka jest wielkim wyzwaniem współczesnej medycyny oraz farmakologii, a określanie bezpieczeństwa substancji chemicznych o potencjalnym zastosowaniu w lecznictwie na wstępnym etapie badań jest niezbędne i jak najbardziej wskazane z punktu widzenia projektowania bezpieczniejszych leków.

Panele badań bezpieczeństwa planowałam indywidualnie dla konkretnych substancji leczniczych, biorąc pod uwagę nie tylko mechanizm działania, ale także budowę chemiczną poszczególnych struktur i cząstek.

W ostatnich kilku dekadach wiele leków zostało wycofanych z rynku ze względu na niekorzystne działania na układ sercowo-naczyniowy [48]. Dlatego tak ważne jest oznaczanie potencjalnych działań niepożądanych w tym układzie dla nowych substancji z udokumentowaną skutecznością farmakologiczną. W projekcie „Opracowanie innowacyjnego leku stosowanego w terapii schorzeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN) – schizofrenii, depresji, lęku" wykonywałam badania wpływu wybranych związków właśnie na układ sercowo-naczyniowy, w ramach farmakologii bezpieczeństwa.

Uczestniczyłam w badaniach bezpieczeństwa dla związków HBK15 i HBK14 – pochodnych 2-metoksyfenylopiperazyny, w ramach współpracy z zespołem Katedry Farmakodynamiki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum [B22].

Badania toksyczności ostrej oraz przewlekłej wraz z oceną ewentualnej kumulacji w narządach gryzoni przeprowadziłam dla nanocząstek złota i srebra. Projekt realizowałam przy współpracy z zespołem Laboratorium chemii fizycznej i elektrochemii Wydziału Metali Niezależnych Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie [B5, B13, B34].

W ramach farmakologii bezpieczeństwa wykonałam badania oceny efektów sympatykomimetycznych oraz wpływu na temperaturę ciała dla wyselekcjonowanych związków w ramach projektu „Nowa nieamyloidowa terapia zaburzeń poznawczych".

5.4. WSPÓŁPRACA Z JEDNOSTKIAMI NAUKOWYMI, OTOCZENIEM SPOŁECZNYM I GOSPODARCZYM

1. Dział Neuro- i Psychofarmakologii PAN (prof. Dr hab. Elżbieta Lorenc-Koci), celowane projektowanie, planowanie i wykonywanie paneli badań doświadczalnych z zakresu farmakologii eksperymentalnej, wpływ na układ krążenia, 2012-2015

2. Wydział Metali Niezależnych AGH w Krakowie (dr inż. Marek Wojnicki), celowane projektowanie, planowanie i wykonywanie paneli badań doświadczalnych z zakresu farmakologii eksperymentalnej oraz farmakologii bezpieczeństwa dla substancji zawierających nanocząstki srebra lub złota, 2012-2017

3. Katedra Chemii Leków Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum (dr hab. Marcin Kołaczkowski – profesor UJ, dr hab. Paweł Zajdel, dr Monika Marcinkowska), celowane projektowanie, planowanie i wykonywanie paneli badań doświadczalnych z zakresu farmakologii eksperymentalnej oraz farmakologii bezpieczeństwa dla nowo projektowanych i syntetyzowanych struktur chemicznych, 2012-2017

4. Katedra Biochemii Lekarskiej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum (prof. dr hab. Lidia Włodek, dr Małgorzata Iciek), celowane projektowanie, planowanie i wykonywanie paneli badań doświadczalnych z zakresu farmakologii eksperymentalnej dla związków zawierających ugrupowania siarkowe, 2012-2015

5. Katedra Technologii i Biotechnologii Środów Leczniczych Uniwersytetu Jagiellońskego Collegium Medicum (prof. Dr hab. Katarzyna Kieć-Kononowicz, dr hab. Jadwiga Handzlig, dr Kamil Kuder), celowane projektowanie, planowanie i wykonywanie paneli badań doświadczalnych z zakresu farmakologii eksperymentalnej dla nowo-syntetyzowanych struktur chemicznych, 2012-2017

5.5. UDZIAŁ W PROJEKTACH BADAWCZYCH

Od początku mojej aktywności naukowej brałam/biorę udział w 11 projektach naukowych.

Projekty finansowane z Narodowego Centrum Nauki:

1. **Projekt OPUS**: UMO-2011/03/B/NZ7/00635. 2012-2016. „Częściowi agoniści receptorów alfa$_2$-adrenergicznych jako nowa perspektywa skutecznego i bezpiecznego zmniejszania masy ciała i otyłości" – ***kierownik projektu***
2. **Projekt OPUS:** UMO-2016/23/B/NZ7/01063. 2017-nadal. „Analiza i ocena skuteczności działania anorektycznego oraz bezpieczeństwa nowych ligandów receptora H_3 histaminowego" – ***kierownik projektu***
3. **Projekt OPUS**: UMO-2011/03/B/NZ7/00724. 2012-2016. „Częściowi agoniści receptorów alfa$_{1A/D}$-adrenergicznych jako potencjalne związki poprawiające parametry urodynamiczne w łagodnym przeroście gruczołu krokowego" – ***główny wykonawca***
4. **Projekt OPUS**: UMO-2015/17/B/NZ7/02973. 2016-nadal. „Triazynowe ligandy receptora serotoninowego 5-HT$_6$ - nowa perspektywa w terapii współczesnych chorób cywilizacyjnych OUN" - ***wykonawca***
5. **Projekt OPUS**: UMO-2011/01/B/NZ4/01581. 2012-2016. „Rola tlenku azotu w modulowaniu działania L-dopa. Badanie w szczurzym modelu parkinsonizmu wywołanym podaniem 6-OHDA" - ***wykonawca***
6. **Projekt SONATA**: UMO-2014/15/B/NZ7/01807. 2016-naddal. „Antagoniści receptora alfa1-adrenergicznego oraz 5-HT$_{2A}$ serotoninergicznego o niechinazolinowej budowie i plejotropowych efektach jako nowa perspektywa leczenia nadciśnienia i zespołu metabolicznego" - ***wykonawca***

Projekty współfinansowane z Narodowego Centrum Badań i Rozwoju

1. **Projekt KB/88/12655/IT1-C/U/08.** 2007-2013. „Opracowanie innowacyjnego leku stosowanego w terapii schorzeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN) – schizofrenii, depresji, lęku" - ***wykonawca***
2. **Projekt PBS3/B7/20/2015.** 2016-nadal. „Nowa nieamyloidowa terapia zaburzeń poznawczych" – ***wykonawca***

Projekty na zwiększenie potencjału badawczego finansowane z Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego:

1. **Projekt K/DSC/000027.** 2010-2012. „Biologiczne aktywności kwasu alfa-liponowego i produktów jego biodegradacji w układzie sercowo-naczyniowym" – ***kierownik projektu***
2. **Projekt K/DSC/001953.** 2013-2015. „Ocena działania anorektycznego wybranych ligandów receptorów $5HT_6$" – ***kierownik projektu***
3. **Projekt K/DSC/006233.** 2016-2017. „Analiza i ocena skuteczności działania anorektycznego oraz bezpieczeństwa stosowania w otyłości nowych ligandów receptorów H_3 histaminowych - pochodnych eterowych (homo)(metylo)piperydyny i acylopiperazyny" – ***kierownik projektu***

6. PIŚMIENNICTWO

[1] Passani MB, Blandina P, Torrealba F. The histamine H3 receptor and eating behavior. J Pharmacol Exp Therap. 2011;336:24-29.
[2] World Health Organization Obesity and Overweight: World Health Organization global strategy on diet, physical activity and health fact sheet. [Accessed September 16, 2005]. 2003.
[3] Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PMOverweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. Am J Med Sci 2006;331(4):166-74
[4] Białkowska M. Leczenie farmakologiczne otyłości – przeszłość, teraźniejszość, przyszłość. Post Nauk Med. 2000;3:10-14.
[5] Pucci A, Finer N. New Medications for treatment of obesity: metabolic and cardiovascular effects. Can J Cardio. 2015;31:142-152.
[6] Patel D. Pharmacotherapy for the management of obesity. Metabolism. 2015;64:1376-1385.
[7] Jocken J, Blaak E. Catecholamine-induced lipolysis in adipose tissue and skeletal muscle in obesity. Physiol Behav. 2008;94:219-230.
[8] Pujol E, Rodriguez-Cuenca S, Frontera M, Justo R, Llado I, Kraemer FB, Gianotii M, Roca P. Gender- and site-related effects on lipolytic capacity of rat white adipose tissue. Cell Mol Life Sci. 2003;60:1982-1989.
[9] Langin D. Adipose tissue lipo lysis as a metabolic pathway to Defie pharmacological strategies against obesity and the metabolic syndrome. Pharmacol Res.2006;53:482-491.
[10] Lafontan M, Berlan M, Galitzky J, Montastruc J-L. Alpha-2 adrenoceptors in lipolysis: $\alpha 2$ antagonists and lipid-mobilizing strategies. Am J Clin Nutr. 1992;55:219S-27S.
[11] Vatel P, Taouis M, Tran MA, Montastruc P, Lafontan M, Berlan M. Lipomobilizing effects of procaterol and yohimbine in the conscious dog: comparison of endocrinological, metabolic and cardiovascular effects. Br J Pharmacol. 1989;97:229-239.
[12] Galitzky J, Vermorel M, Lafontan M, Montastruc P, Berlan M. Thermogenetic and lipolytic effect of yohimbine in the dog. Br J Pharmacol. 1991;104:514-518.
[13] Heal DJ, Smith SL, Fisas A, Codony X, Buschmann H. Selective 5-HT6 receptor ligands: Progress in the development of a novel pharmacological approach to the treatment of obesity and related metabolic disorders. Pharmacol Ther. 2008;117:207-231.
[14] Sargent BJ, Henderson AJ. Targeting 5-HT receptors for the treatment of obesity. Curr Opin Pharmacol. 2011;1:52-58.

[15] Fisas A, Codony X, Romero G, Dordal A, Giraldo J, Mercé R et al. Chronic 5-HT6 receptor modulation by E-6837 induces hypophagia and sustained weight loss in diet-induced obese rats. Br J Pharmacol. 2006;148:973-83.
[16] Frassetto A, Zhang J, Lao JZ, White A, Metzger JM, Fong TM et al. Reduced sensitivity to diet-induced obesity in mice carrying a mutant 5-HT6 receptor. Brain Res. 2008;1236:140-144.
[17] Takeuchi K, Kogure M, Hashimoto T. Comparison of agonistic and antagonistic actions of guanabenz and guanfacin on α1 and α2-adrenoceptors in isolated smooth muscles. Japan J Pharmacol. 1987;43:267-275.
[18] Kulig K, Spieces C, Sapa J, Caspers Ch, Filipek B, Malawska B. Synthesis and pharmacological evaluation of pyrrolidin-2-one derivatices as antiarrhythmic, antihypertensive and α-adrenolytic agents. Pharmacol Rep. 2010;62:68-85.
[19] Sapa J, Kubacka M. The possible mechanism of hypotensice activity of some pyrrolidin-2-one derivatives with antagonist properties at alpha1-adrenoceptors. Eur J Pharmacol. 2011;673:40-8.
[20] Sapa J, Filipek B, Nowiński L. Antiarrhythmic and hypotensive activities of 1-[2-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-pyrrolidin-2-one (MG-1(R,S)) and its enantiomers. Pharmacol Rep. 2011;63:455-63.
[21] Kołaczkowski M, Marcinkowska M, Bucki A, Śniecikowska J, Pawłowski M, Kazek G, Siwek A, Jastrzębska-Wiesek M, Partyka A, Wasik A, Wesołowska A, Mierzejewski P, Bieńkowski P. Novel 5-HT6 receptor antagonist/D2 reeptor partial agonists targeting behavioral and psychological symptoms of dementia. Eur J Med Chem. 2015;92:221-235.
[22] Jastrzębska-Więsek M, Siwek A, Kazek G, Nawieśniak B, Partyka A, MArcinkowska M, Kołaczkowski M, Wesołowska A. Phamracol Rep. 2013;65(4):998-1005.
[23] Jastrzębska-Więsek M, Siwek A, Partyka A, Kubacka M, Mogislki S, Wasik A, Kołączkowski M, Wesołowska A. Pharmacological evaluation of the anxiolytic effects of EMD 386088, a partial 5-HT6 receptor agonist, in the rat evevated plus-maze and Vogel conflict tests. Neuropharmacology. 2014;85:253-62.
[24] Brown M, Bing C, King P, Pickavance L, Heal D, Wilding J. Sibutramine reduces feeding, body fat and improves insulin resistance in dietary-obese male Wistar rats indepently of hypothalamic neuropeptide Y. Br J Pharmacol. 2001;132:1898-1904.
[25] Jackson HC, Needham AM, Hutchins LJ, Mazurkiewicz SE, Heal DJ (1997) Comparison of the effects of sibutramine and other monoamine reuptake inhibitors on food intake in the rat. Br J Pharmacol 121:1758–1762.
[26] Smith BM, Smith JM, Tsai JH, Schultz JA, Gilson CA, Estrada SA, et al. (2008ij8i8674e) Discovery and structure-activity relationship of (1R)-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-1H-3-benzazepine (Lorcaserin), a selective serotonin 5-HT_{2C} receptor agonist for the treatment of obesity. J Med Chem 51:305–313.
[27] Colombo G, Agabio R, Diaz G, Lobina C, Reali R, Gessa GL (1998) Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716. Life Sci 63:PL113–PL117.
[28] Neill JC, Cooper SJ (1989) Evidence that d-fenfluramine anorexia is mediated by 5-HT_1 receptors. Psychopharmacology (Berl) 97:213–218.
[29] Makowski CT, Gwinn KM, Hurren KM. Naltrexone/bupropion: an investigational combination for weight loss and maintenance. Obes Facts. 2011;4:489-494.
[30] Cunningham JW, Wiviott SD. Modern obesity pharmacotherapy: weighing cardiovascular risk and benefit. Clin Cardiol. 2014;37:693-699.
[31] Rosin BL. The progression of cardiovascular risk to cardiovascular disease. Rev Cardiovasc Med. 2007;8:S3-S8.
[32] Betłowski J. Siarkowodór jako biologicznie aktywny mediator w układzie krążenia. Postępy Hig Med Dosw. (online). 2004;58:285-291.
[33] Iciek M, Kowalczyk-Pachel D, Bilska-Wilkosz A, Kwiecień I, Górny M, Włodek L. S-sukfhydration as a cellular redox regulation. Biosci Rep. 2015;36(2) pii:e00304.

[34] Walter J, Stark H. Histamine receptor subtypes: a century of national drug design. Frontiers in Bioscience. 2012;S4,461-488.
[35] Passani MB, Blandina P, Torrealba F. The histamine H 3 receptor and eating behavior. J Pharmacol Exp Therap. 2011;336:24-29.
[36] Ischizuka T, Hatano K, Murotani T, Yamatodani A. Comparision of the efekt of an H(3)-inverse agonist on energy intake and hypothalamic histamine release in normal mice and leptin resistant mice with fat diet-induced obesity. Behav Brain Res. 2008;188:250-254.
[37] Yoshimatsu H. Hypothalamic neuronal histamine regulates body weight through the modulation of diurnal feeding rhythm. Nutrition. 2008;827-831.
[38] Deng C, Weston-Green K, Huang X-F. The role of histaminergic H 1 and H 3 receptors in food intake: A mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain? Progr Neuro-Psychopharmacol Biolog Psychiatry. 2010;34:1-4.
[39] Tokita S, Takahashi K, Kotani H. Recent advances In molecular pharmacology of histamine systems: physiology and pharmacology of histamine H 3 receptor: roles In feeding regulation and therapeutic potential for metabolic disorders. J Pharmacol Sci. 2006;101:12-18.
[40] Leurs R, Blandina P, Tedford C, Timmerman H. Therapuetic potential of histamine H 3 receptor agonist and antagonists. Trends Pharmacol Sci. 1998;19:177-184.
[41] Masaki T, Yoshimatsu H. Neuronal histamine and its receptors in obesity and diabetes. Curr. Diab. Rev. 2007; 3:212-216.
[42] Malmlöf K, Zaragoza F, Golozoubova V, Refsgaard HHF, Cremes T, Raun K, Wulff BS, Johansen PB, Westerink B, Rimvall K. Influence of a selective histamine H 3 receptor antagonist on hypothalamic neural activity, food intake and body weight. Int J Obes. 2005;29:1402-1412.
[43] Malmlöf K, Golozoubova V, Peschke B, Wulff BS, Resfsgaard HHF, Johansen PB, Cremers T, Rimvall K. Increase of neuronal histamine in obese rats is associated with decreases in body weight and plasma triglycerides. Obesity. 2006;14:2154-2162.
[44] Hancock AA, Bennani YL, Bush EN. Antiobesity effect of A-331440, a novel non-imidazole histamine H3 receptor antagonist. Eur J Pharmacol. 2004;487:183-97.
[45] Merighi S, Borea PA, Gessi S. Adenosine receptors and diabetes: Focus on the A_{2B} adenosine receptor subtype. Pharmacol Res. 2015; 99: 229-236.
[46] Micioni Di Bonaventura MV, Cifani C, Lambertucci C, Volpini R, Cristalli G, Massi M. A2A adenosine receptor agonists reduce both high-palatability and low-palatability food intake in female rats. Behav Parmacol. 2012; 23: 567-574.
[47] Gnad T, Scheibler S, von Kügelgen I, Scheele C, Kilić A, Glöde A, Hoffmann LS, Reverte-Salisa L, Horn P, Mutlu S, El-Tayeb A, Kranz M, Deuther-Conrad W, Brust P, Lidell ME, Betz MJ, Enerbäck S, Schrader J, Yegutkin GG, Müller CE, Pfeifer A. Adenosine activates brown adipose tissue and recruits beige adipocytes via A2A receptors. Nature. 2014; 516: 395-9.
[48] Laverty, H., Benson, C., Cartwright, E., Cross, M., Garland, C., Hammond, T., Holloway, C., McMahon, N., Milligan, J., Park, B., Pirmohamed, M., Pollard, C., Radford, J., Roome, N., Sager, P., Singh, S., Suter, T., Suter, W., Trafford, A., Volders, P., Wallis, R., Weaver, R., York, M., Valentin, J. How can we improve our understanding of cardiovascular safety liabilities to develop safer medicines? Br. J. Pharmacol. 2011;163:675–693.

[A1] Aleksandra Sabiniarz, Helena Śladowska, Barbara Filipek, Jacek Sapa, **Magdalena Dudek**, Katarzyna Ślepokura, (2007), Synthesis and pharmacological properties of 1-[2-hydroxy-3-(4-*o,m,p*-halogenophenyl)- and 3-(4-*m*-chlorophenyl)-1-piper-azinyl]propyl derivatives of amides of 7-methyl-3-phenyl-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine-5-carboxylic acid with analgesic and sedative activities. Acta Pol. Pharm. 64(4): 369-376.
[A2] **Magdalena Dudek**, Marek Bednarski, Anna Bilska, Małgorzata Iciek, Maria Sokołowska-Jeżewicz, Barbara Filipek, Lidia Włodek, (2008), The role of lipoic acid in prevention of nitroglycerin tolerance. Eur. J. Pharmacol. 591(1-3); 203-210.
[A3] Anna Bilska, **Magdalena Dudek**, Małgorzata Iciek, Inga Kwiecień, Maria Sokołowska-

Jeżewicz, Barbara Filipek, Lidia Włodek, (2008), Biological actions of lipoic acid associated with sulfane sulfur metabolism. Pharmacol. Rep. 60(2): 225-232.

[A4] Aleksandra Sabiniarz, Helena Śladowska, Jacek Sapa, Barbara Filipek, **Magdalena Dudek**, Grażyna Godyń, Justyna Żyta, (2009), Synthesis, pharmacological properties, and computational study of 1-[3-(4-aryl-1-piperazinyl)propyl derivatives of amides of 7-methyl-3-phenyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-5-carboxylic acid. Pol. J. Chem. 83(5): 981-998.

[B1] Jacek Sapa, Tadeusz Librowski, **Magdalena Dudek**, Marek Bednarski, Małgorzata Zygmunt, Leszek Nowiński, Barbara Filipek, Dominika Szkatuła, (2010), The influence of di- and tri-heterocyclic derivatives on the inflammatory mediators PGE2 and LTB4. Acta Biol. Crac., Ser. Zool.52: 31-35.

[B2] **Magdalena Dudek**, Anna Bilska, Marek Bednarski, Małgorzata Iciek, Inga Kwiecień, Maria Sokołowska-Jeżewicz, Barbara Filipek, Lidia Włodek, (2010), The effect of nitroglycerin tolerance on oxidative stress and anaerobic sulfur metabolism in rat tissues. Fundam. Clin. Pharmacol. 24(1): 47-53.

[B3] Anna Rapacz, Karolina Pytka, **Magdalena Dudek**, Tadeusz Librowski, Kinga Sałat, Barbara Filipek, Henryk Marona, Natalia Szkaradek, (2011), Effect of new xanthone derivatives on the level of endogenous nitric oxide in some tissue homogenates in rats. Acta Biol. Crac., Ser. Zool. 53:53-57.

[B4] Małgorzata B. Iciek, Danuta Kowalczyk-Pachel, Inga Kwiecień, **Magdalena B. Dudek**, (2012), Effects of different garlic-derived allyl sulfides on peroxidative processes and anaerobic sulfur metabolism in mouse liver. Phytother. Res. 26(3): 425-431.

[B5] Marek Wojnicki, Magdalena Luty-Błocho, Marek Bednarski, **Magdalena Dudek**, Joanna Knutelska, Jacek Sapa, Małgorzata Zygmunt, Gabriel Nowak, Krzysztof Fitzner, (2013), Tissue distribution of gold nanoparticles after single intravenous administration in mice. Pharmacol. Rep. 65(4): 1033-1038.

[B6] Brunon Kwiecień, **Magdalena Dudek**, Anna Bilska-Wilkosz, Joanna Knutelska, Marek Bednarski, Inga Kwiecień, Małgorzata Zygmunt, Małgorzata Iciek, Maria Sokołowska-Jeżewicz, Jacek Sapa, Lidia Włodek, (2013), In vivo anti-inflammatory activity of lipoic acid derivatives in mice. Postępy Hig. Med. Dośw. (Online) 67: 331-338.

[B7] **Magdalena Dudek**, Anna Bilska-Wilkosz, Joanna Knutelska, Szczepan Mogilski, Marek Bednarski, Małgorzata Zygmunt, Małgorzata Iciek, Jacek Sapa, Dominik Bugajski, Barbara Filipek, Lidia Włodek, (2013), Are anti-inflammatory properties of lipoic acid associated with the formation of hydrogen sulfide? Pharmacol. Rep. 65(4): 1018-1024.

[B8] Jacek Sapa, Małgorzata Zygmunt, Łukasz Krawczyk, Marek Bednarski, Joanna Knutelska, **Magdalena Dudek**, Leszek Nowiński, Grażyna Chłoń-Rzepa, Maciej Pawłowski, (2013), Antiarrhythmic and hypotensive activity of new analogues of theophylline. Med. Int. Rev. 25(100):129-136.

[B9] Małgorzata Zygmunt, **Magdalena Dudek**, Anna Bilska-Wilkosz, Marek Bednarski, Szczepan Mogilski, Joanna Knutelska, Jacek Sapa, (2013), Anti-inflammatory activity of lipoic acid in mice peritonitis model. Acta Pol. Pharm. 70(5): 899-904.

[B10] Jacek Sapa, Małgorzata Zygmunt, Katarzyna Kulig, Barbara Malawska, **Magdalena Dudek**, Barbara Filipek, Marek Bednarski, Aleksandra Kusak, Gabriel Nowak, (2014), Evaluation of anticonvulsant activity of novel pyrrolidin-2-one derivatives. Pharmacol. Rep. 66(4): 708-711.

[B11] Małgorzata Tyszka-Czochara, **Magdalena Dudek**, Aleksandra Rak, Kinga Sałat, Monika Głuch-Lutwin, Anna Bilska-Wilkosz, Inga Kwiecień, Paweł Paśko, Joanna Gdula-Argasińska, Tadeusz Librowski, (2014), Cytotoxic effects of alpha-lipoic acid and its biodegradation derivatives - a comparative study in an *in vitro* model of murine embryo fibroblasts. Acta Biol. Crac., Ser. Zool. 55/56: 119-123.

[B12] **Magdalena Dudek**, Joanna Knutelska, Marek Bednarski, Leszek Nowiński, Małgorzata Zygmunt, Anna Bilska-Wilkosz, Malgorzata Iciek, Monika Otto, Iwona Żytka, Jacek Sapa,

Lidia Włodek, Barbara Filipek, (2014), Alpha lipoic acid protects the heart against myocardial post ischemia-reperfusion arrhythmias *via* K_{ATP} channel activation in isolated rat hearts. Pharmacol. Rep. 66(3): 499-504.

[B13] Marek Bednarski, **Magdalena Dudek**, Joanna Knutelska, Leszek Nowiński, Jacek Sapa, Małgorzata Zygmunt, Gabriel Nowak, Magdalena Luty-Błocho, Marek Wojnicki, Krzysztof Fitzner, Maciej Tęsiorowski, (2015), The influence of the route of administration of gold nanoparticles on their tissue distribution and basic biochemical parameters: *In vivo* studies. Pharmacol. Rep. 67(3): 405-409.

[B14] Anna Bilska-Wilkosz, **Magdalena Dudek**, Joanna Knutelska, Lidia Włodek, (2015), The effect of lipoic acid administration on the urinary excretion of thiocyanate in rats exposed to potassium cyanide. Acta Pol. Pharm. 72(1): 49-52.

[B15] Paula Zaręba, Magdalena Dudek, Klaudia Lustyk, Agata Siwek, Gabriela Starowicz, Marek Bednarski, Leszek Nowiński, Katarzyna Raźny, Jacek Sapa, Barbara Malawska, Katarzyna Kulig, (2015), α-Adrenoceptor antagonistic and hypotensive properties of novel arylpiperazine derivatives of pyrrolidin-2-one. Bioorg. Med. Chem. 23(9): 2104-2111.

[B16] Szczepan Mogilski, Monika Kubacka, Aleksandra Redzicka, Grzegorz Kazek, **Magdalena Dudek**, Wiesław Malinka, Barbara Filipek, (2015), Antinociceptive, anti-inflammatory and smooth muscle relaxant activities of the pyrrolo[3,4-d]pyridazinone derivatives: Possible mechanisms of action. Pharmacol. Biochem. Behav. 133: 99-110.

[B17] Paula Zaręba, Magdalena Dudek, Klaudia Lustyk, Agata Siwek, Gabriela Starowicz, Marek Bednarski, Leszek Nowiński, Małgorzata Zygmunt, Jacek Sapa, Barbara Malawska, Katarzyna Kulig, (2015), Antiarrhythmic and α-Adrenoceptor Antagonistic Properties of Novel Arylpiperazine Derivatives of Pyrrolidin-2-one. Arch. Pharm. (Weinh.) 348(12): 861-867.

[B18] Anna Rapacz, Jacek Sapa, Karolina Pytka, **Magdalena Dudek**, Barbara Filipek, Natalia Szkaradek, Henryk Marona, (2015), Antiarrhythmic activity of new 2-methoxyphenylpiperazine xanthone derivatives after ischemia/reperfusion in rats. Pharmacol. Rep. 67(6): 1163-1167.

[B19] Marek Bednarski, Monika Otto, **Magdalena Dudek**, Marcin Kołaczkowski, Adam Bucki, Agata Siwek, Grażyna Groszek, Elżbieta Maziarz, Piotr Wilk, Jacek Sapa, (2016), Synthesis and Pharmacological Activity of a New Series of 1-(1*H*-Indol-4-yloxy)-3-(2-(2-methoxyphenoxy)ethylamino)propan-2-ol Analogs. Arch. Pharm. (Weinh.) 349(3): 211-223.

[B20] Anna Bilska-Wilkosz, Magdalena Górny, **Magdalena Dudek**, Leszek Nowiński, Marek Bednarski, Małgorzata Iciek, Danuta Kowalczyk-Pachel, Maria Sokołowska-Jeżewicz, Barbara Filipek, Lidia Włodek, (2016), Inactivation of aldehyde dehydrogenase by nitroglycerin in the presence and absence of lipoic acid and dihydrolipoic acid. Implications for the problem of differential effects of lipoic acid *in vitro* and *in vivo*. Acta Pol. Pharm. 73(6): 1531-1538.

[B21] **Magdalena Dudek**, Katarzyna Razny, Anna Bilska-Wilkosz, Malgorzata Iciek, Jacek Sapa, Lidia Wlodek, Barbara Filipek, (2016), Hypotensive effect of alpha-lipoic acid after a single administration in rats. Anatol. J. Cardiol. 16(5): 306-309.

[B22] Karolina Pytka, Monika Głuch-Lutwin, Joanna Knutelska, Magdalena Jakubczyk, Anna Waszkielewicz, **Magdalena Kotańska**, (2016), HBK-14 and HBK-15 Do Not Influence Blood Pressure, Lipid Profile, Glucose Level, or Liver Enzymes Activity after Chronic Treatment in Rats. PLoS One 11, 10 art. no. e0165495.

[B23] **Magdalena Dudek**, Kamil Kuder, Marcin Kołaczkowski, Adrian Olczyk, Elżbieta Żmudzka, Aleksandra Rak, Marek Bednarski, Karolina Pytka, Jacek Sapa, Katarzyna Kieć-Kononowicz, (2016), H_3 histamine receptor antagonist pitolisant reverses some subchronic disturbances induced by olanzapine in mice. Metab. Brain Dis. 31(5): 1023-1029.

[B24] Anna Dziubina, Karina Szmyd, Małgorzata Zygmunt, Jacek Sapa, **Magdalena Dudek**, Barbara Filipek, Anna Drabczyńska, Michał Załuski, Karolina Pytka, Katarzyna Kieć-Kononowicz, (2016), Evaluation of antidepressant-like and anxiolytic-like activity of purinedione-derivatives with affinity for adenosine A_{2A} receptors in mice. Pharmacol. Rep. 68(6): 1285-1292.

[B25] Karolina Pytka, Klaudia Lustyk, Elżbieta Żmudzka, **Magdalena Kotańska**, Agata Siwek, Małgorzata Zygmunt, Agnieszka Dziedziczak, Joanna Śniecikowska, Adrian Olczyk, Adam Gałuszka, Jarosław Śmieja, Anna M. Waszkielewicz, Henryk Marona, Barbara Filipek, Jacek Sapa, Szczepan Mogilski, (2016), Chemically Homogenous Compounds with Antagonistic Properties at All A_1-Adrenoceptor Subtypes but not B_1-Adrenoceptor Attenuate Adrenaline-Induced Arrhythmia in Rats. Front. Pharmacol. 7(227): 1-14.

[B26] Aleksandra Rak, Vittorio Canale, Krzysztof Marciniec, Paweł Żmudzki, **Magdalena Kotańska**, Joanna Knutelska, Agata Siwek, Gabriela Starowicz, Marek Bednarski, Leszek Nowiński, Małgorzata Zygmunt, Paweł Zajdel, Jacek Sapa, (2016), Arylsulfonamide derivatives of (aryloxy)ethyl pyrrolidines and piperidines as α_1-adrenergic receptor antagonist with uro-selective activity. Bioorg. Med. Chem. 24(21): 5582-5591.

[B27] Monika Kubacka, Szczepan Mogilski, Marek Bednarski, Leszek Nowiński, **Magdalena Dudek**, Elżbieta Żmudzka, Agata Siwek, Anna Waszkielewicz, Henryk Marona, Grzegorz Satała, Andrzej Bojarski, Barbara Filipek, Karolina Pytka, (2016), Antidepressant-like activity of aroxyalkyl derivatives of 2-methoxyphenylpiperazine and evidence for the involvement of serotonin receptor subtypes in their mechanism of action. Pharmacol. Biochem. Behav.141: 28-41.

[B28] Marek Bednarski, Monika Otto, **Magdalena Dudek**, Agata Siwek, Małgorzata Zygmunt, Joanna Knutelska, Leszek Nowiński, Grażyna Groszek, Jacek Sapa, (2016), Antiarrhythmic activity in occlusion-reperfusion model of 1-(1H-indol-4-yloxy)-3-[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amin propan-2-ol and its enantiomers. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 43(1): 81-87.

[B29] Małgorzata Iciek, **Magdalena Kotańska**, Joanna Knutelska, Marek Bednarski, Małgorzata Zygmunt, Danuta Kowalczyk-Pachel, Anna Bilska-Wilkosz, Magdalena Górny, Maria Sokołowska-Jeżewicz, (2017), The effect of NaCl on the level of reduced sulfur compounds in rat liver. Implications for blood pressure increase. Postępy Hig. Med. Dośw. (Online) 71: 564-576.

[B30] Karolina Pytka, Monika Głuch-Lutwin, **Magdalena Kotańska**, Anna Waszkielewicz, Agnieszka Kij, Maria Walczak, (2017), Single Administration of HBK-15-a Triple 5-HT_{1A}, 5-HT_7, and 5-HT_3 Receptor Antagonist-Reverses Depressive-Like Behaviors in Mouse Model of Depression Induced by Corticosterone. Mol. Neurobiol. doi: 10.1007/s12035-017-0605-4.

[B31] Karolina Pytka, Monika Głuch-Lutwin, **Magdalena Kotańska**, Elżbieta Żmudzka, Magdalena Jakubczyk, Anna Waszkielewicz, Paulina Janiszewska, Maria Walczak, (2017), HBK-15 protects mice from stress-induced behavioral disturbances and changes in corticosterone, BDNF, and NGF levels. Behav. Brain Res. 333: 54-66.

[B32] Elzbieta Lorenc-Koci, Anna Czarnecka, Kinga Kamińska, Joanna Knutelska, Małgorzata Zygmunt, **Magdalena Dudek**, (2017), Contribution of the nitric oxide donor molsidomine and the antiparkinsonian drug L-DOPA to the modulation of the blood pressure in unilaterally 6-OHDA-lesioned rats. Pharmacol. Rep. 69(1): 29-35.

[B33] Monika Kubacka, Grzegorz Kazek, **Magdalena Kotańska**, Barbara Filipek, Anna Maria Waszkielewicz, Szczepan Mogilski, (2017), Anti-aggregation effect of aroxyalkyl derivatives of 2-methoxyphenylpiperazine is due to their 5-HT 2A and α 2 -adrenoceptor antagonistic properties. A comparison with ketanserin, sarpogrelate, prazosin, yohimbine and ARC239. European Journal of Pharmacology DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.10.053.

[B34] Marek Wojnicki, Magdalena Luty-Błocho, **Magdalena Kotańska**, Magdalena Wytrwal, Toamasz Tokarski, Anna Krupa, Marcin Kołaczkowski, Adam Bucki, Marcin Kobielusz, (2017), Novel and effective synthesis protocol of AgNPs functionalized using L-cysteine as a potential drug carrier. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol https://doi.org/10.1007/s00210-017-1440-x.

[B35] Agnieszka Zagórka, Monika Marcinkowska, Joanna Śniecikowska, Adam Bucki, Agata Siwek, Monika Kubacka, Grzegorz Kazek, Jacek Sapa, **Magdalena Kotańska**, Marcin Kołaczkowski. Evaluation of antiplatelet activity of novel guanidine derivatives in the aspects of their adrenergic receptor activity. Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research 2018 –praca przyjęta do druku.

Magdalena Kotańska