



AGATA FARON-GÓRECKA

ZAKŁAD FARMAKOLOGII, PRACOWNIA FARMAKOLOGII BIOCHEMICZNEJ

INSTYTUT FARMAKOLOGII POLSKIEJ AKADEMII NAUK

W KRAKOWIE

AUTOREFERAT

Rola neuropeptydów, ze szczególnym uwzględnieniem prolaktyny i somatostatyny, w zwierzęcym modelu depresji – chronicznym łagodnym stresie (*ang. chronic mild stress, CMS*).

Kraków 2018

Spis treści

1. Dane osobowe	3
1.1. Imię i nazwisko	3
1.2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe	3
1.3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych	3
2. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 poz. 1311)]	3
2.1. Tytuł osiągnięcia	3
2.2. Lista publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego	4
2.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników oraz ich ewentualnego wykorzystania.	6
2.3.1. Wprowadzenie	6
2.3.1.1. Prolaktyna	7
2.3.1.2. Somatostatyna	8
2.3.2. Geneza cyklu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego	9
2.3.2.1. Model chronicznego łagodnego stresu	10
2.3.3. Omówienie głównych wyników cyklu prac (osiągnięcia naukowego)	11
2.3.4. Omówienie ewentualnego wykorzystania wyników prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego	17
2.3.5. Bibliografia	18
3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych	21
4. Działalność dydaktyczna i organizacyjna	24
5. Podsumowanie całości dorobku	26

1. Dane osobowe

1.1. Imię i Nazwisko: Agata Faron-Górecka

1.2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe:

2002 Magister fizyki, specjalność fizyka medyczna

Wydział Fizyki, Matematyki i Informatyki, Uniwersytet Jagielloński,

Praca magisterska: Analiza Fourrierowska przebiegów elektrokardiograficznych

Promotor: prof. dr hab. S. Micek

2009 Doktor nauk medycznych w zakresie biologii medycznej

Pracownia Farmakologii Biochemicznej, Zakład Farmakologii PAN

Rozprawa doktorska: Rola heterodimeryzacji receptorów dopaminowych D1-D2 w mechanizmie działania leków przeciwpsychotycznych- badania in vitro.

Promotor: prof. dr hab. M. Dziedzicka-Wasylewska

Pracownia Farmakologii Biochemicznej, Zakład Farmakologii PAN

1.3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

2003 -2004 Pracownik inżynierijno-techniczny, Pracownia Farmakologii Biochemicznej,
Zakład Farmakologii PAN

2004-2009 Asystent, Pracownia Farmakologii Biochemicznej, Zakład Farmakologii PAN

2010 – obecnie Adiunkt, Pracownia Farmakologii Biochemicznej, Zakład Farmakologii PAN

2. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 poz. 1311)

2.1. Tytuł osiągnięcia

Podstawą do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego (osiągnięciem naukowym) jest cykl powiązanych tematycznie publikacji zatytułowany:

Rola neuropeptydów, ze szczególnym uwzględnieniem prolaktyny i somatostatyny, w zwierzęcym modelu depresji – chronicznym łagodnym stresie (*ang. chronic mild stress, CMS*).

Cykl składa się z 7 prac o łącznym współczynniku Impact Factor: 20.004, liczbie punktów MNiSW: 190 i liczbie cytowań: 46.

2.2. Lista publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

W tabeli 1 zostały zestawione publikacje wraz ze wskaźnikami bibliometrycznymi oraz informacjami na temat mojego wkładu w powstanie publikacji.

Tabela 1.

Tytuł Publikacji	IF z roku opublikowania	Punkty MNiSW
<p>1. Kolasa M, Faron-Górecka A, Kuśmider M, Szafran-Pilch K, Solich J, Żurawek D, Gruca P, Papp M, Dziedzicka-Wasylewska M. (2014) Differential stress response in rats subjected to chronic mild stress is accompanied by changes in CRH-family gene expression at the pituitary level. <i>Peptides</i>. 61:98-106.</p> <p><i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdobyciu funduszy na badania, zaplanowaniu doświadczeń biochemicznych, wykonaniu eksperymentów z wykorzystaniem techniki ELISA, interpretacji wyników badań, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu oraz wykonaniu analizy korelacyjnej, przygotowaniu rycin 1 i 3 oraz tabel 2 i 3. Ponadto jestem autorem korespondującym tej publikacji.</i></p> <p><i>Szacowany udział procentowy 60%.</i></p>	2.618	25
<p>2. Faron-Górecka A, Kuśmider M, Kolasa M, Żurawek D, Gruca P, Papp M, Szafran K, Solich J, Pabian P, Romańska I, Antkiewicz-Michaluk L, Dziedzicka-Wasylewska M. (2014) Prolactin and its receptors in the chronic mild stress rat model of depression. <i>Brain Res</i>. 1555:48-59.</p> <p><i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdobyciu częściowego finansowania badań, zaplanowaniu doświadczeń biochemicznych, wykonaniu eksperymentów z wykorzystaniem technik autograficznych, interpretacji wyników badań, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu oraz przygotowaniu rycin i tabel. Ponadto jestem autorem korespondującym tej publikacji.</i></p> <p><i>Szacowany udział procentowy 60%.</i></p>	2.843	25
<p>3. Faron-Górecka A, Kuśmider M, Szafran-Pilch K, Kolasa M, Żurawek D, Gruca P, Papp M, Solich J, Pabian P, Dziedzicka-Wasylewska M. (2017) Basal prolactin levels in rat plasma correlates with response to antidepressant treatment in animal model of depression. <i>Neurosci Lett</i>. 647:147-152.</p> <p><i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdobyciu częściowego finansowania badań, zaplanowaniu doświadczeń biochemicznych, pobieraniu materiału do badań, wykonaniu eksperymentów z wykorzystaniem techniki ELISA, interpretacji wyników badań, wykonaniu analizy korelacyjnej oraz napisaniu wstępnej wersji manuskryptu i przygotowaniu rycin i tabeli. Ponadto jestem autorem korespondującym tej publikacji.</i></p> <p><i>Szacowany udział procentowy 70%.</i></p>	2.159	20

Tytuł Publikacji	IF z roku opublikowania	Punkty MNiSW
<p>4. Faron-Górecka A, Kuśmider M, Kolasa M, Żurawek D, Szafran-Pilch K, Gruca P, Pabian P, Solich J, Papp M, Dziedzicka-Wasylewska M. (2016) Chronic mild stress alters the somatostatin receptors in the rat brain. <i>Psychopharmacology (Berl)</i>. 233(2):255-66.</p> <p><i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu doświadczeń biochemicznych, wykonaniu eksperymentów z wykorzystaniem technik autograficznych, interpretacji wyników badań, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu oraz przygotowaniu rycin i tabel. Ponadto jestem autorem korespondującym tej publikacji.</i></p> <p><i>Szacowany udział procentowy 70%.</i></p>	3.308	35
<p>5. Faron-Górecka A, Kuśmider M, Solich J, Kolasa M, Pabian P, Gruca P, Romańska I Żurawek D, Szlachta M, Papp M , Antkiewicz-Michaluk L, Dziedzicka-Wasylewska M. (2018) Regulation of somatostatin receptor 2 in the context of antidepressant treatment response in chronic mild stress in rat. doi: 10.1007/s00213-018-4912-x. <i>Psychopharmacology</i></p> <p><i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu doświadczeń biochemicznych, wykonaniu eksperymentów z wykorzystaniem technik autograficznych, interpretacji wyników badań, przygotowaniu rycin oraz napisaniu wstępnej wersji manuskryptu. Ponadto jestem autorem korespondującym tej publikacji.</i></p> <p><i>Szacowany udział procentowy 60%.</i></p>	3.308	35
<p>6. Faron-Górecka A, Kuśmider M, Solich J, Kolasa M, Gruca P, Pabian P, Szlachta M, Dziedzicka-Wasylewska M. (2018) Behavioral response to imipramine under chronic mild stress corresponds with increase of mRNA encoding somatostatin receptors sst2 and sst4 expression in medial habenular nucleus. doi: 10.1016/j.neuint.2018.10.002. <i>Neurochemistry International</i> IF: 3.603 MNiSW: 25</p> <p><i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu doświadczeń biochemicznych, wykonaniu eksperymentów z wykorzystaniem techniki hybrydyzacji in situ, interpretacji wyników badań, przygotowaniu rycin oraz napisaniu wstępnej wersji manuskryptu. Ponadto jestem autorem korespondującym tej publikacji.</i></p> <p><i>Szacowany udział procentowy 70%.</i></p>	3.603	25
<p>7. Faron-Górecka A, Kuśmider M, Solich J, Kolasa M, Szafran K, Żurawek D, Pabian P, Dziedzicka-Wasylewska M. (2013) Involvement of prolactin and somatostatin in depression and the mechanism of action of antidepressant drugs. <i>Pharmacol Rep</i>. 65(6):1640-6. Review.</p> <p><i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zebraniu, opracowaniu i napisaniu wstępnej wersji manuskryptu. Ponadto jestem autorem korespondującym tej publikacji.</i></p> <p><i>Szacowany udział procentowy 70%.</i></p>	2.165	25

2.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników oraz ich ewentualnego wykorzystania

2.3.1. Wprowadzenie

Główną przyczyną wycofania się z roli społecznej, jak również jedną z ważniejszych przyczyn przedwczesnej śmierci (800 000 osób rocznie) jest **depresja**. Rocznie, zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia, zapada na nią aż 300 milionów ludzi. Pomimo intensywnych badań jednoznaczne przyczyny pojawienia się depresji nie są znane. Duża depresja (ang. *major depression*) jest prawdopodobnie niejednorodną grupą schorzeń, o różnym obrazie klinicznym i nasileniu poszczególnych objawów (takich jak obniżenie nastroju, anhedonia, spadek lub wzrost masy ciała niezwiązany ze stosowaniem diety, bezsenność lub nadmierna senność, podniecenie lub spowolnienie ruchowe, uczucie zmęczenia i utraty energii, nieuzasadnione poczucie winy lub braku wartości, obniżenie sprawności intelektualnej, koncentracji, niemożność podjęcia decyzji, nawracające myśli samobójcze). Epizody ciężkiej depresji występują dwukrotnie częściej u kobiet (20-25%) niż u mężczyzn (7-12%) (Kessler i wsp., 2003). Kobiety chore na depresję są częściej hospitalizowane, a zaburzenie to wiąże się u nich z większym ryzykiem przewlekłego przebiegu choroby.

Wśród czynników środowiskowych wpływających na powstawanie depresji najważniejsze miejsce przypisuje się **stresowi**. Neurochemicznym markerem stresu jest wzrost aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. *hypothalamus-pituitary-adrenal*, HPA). Epizody depresji często pojawiają się w związku z działaniem różnorodnych czynników stresujących. Ponad połowa chorych z depresją wykazuje cechy nadmiernej aktywacji osi HPA i zaburzonej pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego (brak hamującego wpływu deksametazonu). Co więcej, skuteczna terapia lekami przeciwdepresyjnymi prowadzi do normalizacji tej nadaktywności. Leki przeciwdepresyjne bezpośrednio hamują aktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza zarówno u ludzi jak i u gryzoni (Brady i wsp. 1992). Podwzgórze, będące częścią osi HPA, jest bardzo istotną strukturą naszego mózgu, m.in. dlatego, że właśnie tam dochodzi do powstawania około 20 ważnych **neuropeptydów** o właściwościach **neurohormonów**, które są stamtąd transportowane przez krew lub płyn mózgowo-rdzeniowy i mogą działać na odległe od miejsca ich wytwarzania neurony, modulując efekty działania neuroprzekazników (np. serotoniny, dopaminy czy noradrenaliny). Podobnie jak dla kortyzolu, długotrwały stres ma znaczenie także dla ich wydzielania, co w konsekwencji może doprowadzić do wywołania stanów depresyjnych. Jednymi z interesujących a zarazem przeciwstawnych neurohormonów, które mogą mieć związek z rozwojem depresji są **prolaktyna (PRL)** i **somatostatyna (SST)**. Badania nad zaangażowaniem tych neurohormonów w patomechanizm depresji prowadzone są od lat, aczkolwiek ostatnio przeżywają swój renesans, ze względu na nowe, zaawansowane modele i techniki badawcze. W swoich pracach, będących przedmiotem osiągnięcia naukowego, skupiłam się właśnie na badaniu zaangażowania tych neuropeptydów w depresję, wykorzystując do tego zwierzęcy model tego schorzenia, **chroniczny łagodny stres (ang. chronic mild stres, CMS)**. Badania na zwierzętach, chociaż „modelują” tylko niektóre cechy stanu depresyjnego, często pozwalają wnikać w molekularne mechanizmy odpowiedzialne za działanie leków przeciwdepresyjnych.

2.3.1.1. Prolaktyna

Moje zainteresowanie badawcze PRL wynika również ze względu na dość częste występowanie jej podwyższonego poziomu (tzw. hiperprolaktynemii), która jest jedną z najczęstszych dysfunkcji endokrynnych osi HPA. Co więcej, jednym z częstych klinicznych objawów hiperprolaktynemii jest tendencja do występowania lęku i depresji. PRL ma bardzo plejotropowe działanie. Wydzielana jest głównie przez komórki laktotropowe przedniego płata przysadki. PRL wiąże cynk, co prawdopodobnie zwiększa stabilność cząsteczki. Analiza chromatograficzna surowicy krwi i wyciągów przysadkowych ujawniła trzy formy PRL: - małą prolaktynę (ang. *little PRL*) - m.cz. 22-25 kDa, dużą prolaktynę (ang. *big PRL*) - m.cz. 40-50 kDa i bardzo dużą, zagregowaną prolaktynę (ang. *big big PRL*) - m.cz. > 50 kDa. Zarówno u ludzi jak i u szczurów w wydzielaniu PRL jest zaangażowany szlak guzkowo-lejkowy. Podwzgórze wydziela dopaminę do naczyń wrotnych przysadki, która działa na receptory dopaminowe D2, obecne na powierzchni komórek laktotropowych, hamując w ten sposób wydzielanie PRL. Hormon ten działa poprzez swoje dla siebie receptory (Bole-Feysot i wsp., 1998). Receptor dla PRL (PRLR) jest kodowany przez pojedynczy gen, ale podczas alternatywnego składowania powstaje kilka izoform tego receptora. Zarówno u ludzi, jak i u szczurów, powstają trzy izoformy (długa, średnia i krótka - w zależności od wielkości domeny wewnątrzkomórkowej). Ścieżka przekazywania sygnału jest aktywowana po dimeryzacji receptorów. Dimery składające się z długich form są w stanie aktywować kaskadę sygnalizacyjną JAK-STAT, poprzez aktywację czynników transkrypcyjnych STAT3 i STAT5. Krótkie izoformy tworzące dimer receptorów dla PRL aktywują kinazę białkową aktywowaną mitogenami (MAPK). Interesujące jest, że heterodimery składające się z długich i krótkich form hamują sygnalizację PRL i przyczyniają się do modulowania czynności PRL (Berlanga i wsp., 1997). Ekspresja tych receptorów jest największa w splocie naczyniówkowym (Tabata i wsp., 2012; Faron-Górecka i wsp., 2014). Chociaż transport PRL przez barierę krew mózg wydaje się być wciąż kontrowersyjny, to postuluje się, że odbywa się on za pośrednictwem receptorów występujących w komórkach spłotu naczyniówkowego. Wykazano bowiem, że obwodowe podania PRL skutkowały zwiększeniem ekspresji receptorów dla PRL w tej strukturze (Muccioli i Di Carlo, 1994; Fujikawa i wsp., 2004). Z drugiej strony istnieje doniesienie, w którym przy użyciu myszy pozbawionych receptorów dla PRL wykazano, że transport PRL odbywa się w sposób niezależny od jej receptorów, aczkolwiek alternatywny mechanizm nie został przedstawiony (Brown i wsp., 2015). Najwcześniej poznaną funkcją PRL (1971r.) była stymulacja laktacji i kontrola zachowań związanych z rozrodem (Bridges i wsp., 1997). Obecnie znanych jest ponad 300 jej odrębnych funkcji biologicznych, m.in. utrzymanie homeostazy wodno-elektrolitowej, wpływ na układ immunologiczny (wykazano zmiany w poziomie PRL indukowane chorobami autoimmunologicznymi np. reumatoidalnym zapaleniem stawów czy toczeń (Ignacak i wsp., 2012; Parada-Turska i wsp., 2006), wpływ na choroby układu krążenia (kardiomiopatia okołoporodowa, arytmia serca; Hilfiker-Kleiner i wsp., 2007), wydzielanie hormonalne i metabolizm; wykazano jej rolę w stwardnieniu rozsianym (Zhornitsky i wsp., 2013). PRL razem z hormonem wzrostu wpływają na migracje neuronalnych komórek pierwotnych oraz stymulują ich proliferację (de Dios i wsp., 2018); wykazano także jej potencjalną rolę w procesie nowotworzenia (rak piersi, prostaty)(Shemanko, 2016). PRL reguluje neurogenezę, powstawanie nowych neuronów w hipokampie i wykazuje również działanie neuroprotektoryjne w hipokampie (Torner i wsp., 2009).

Poziom PRL w surowicy jest kontrolowany w sposób toniczny przez czynniki hamujące lub stymulujących, które działają bezpośrednio na komórki laktotropowe lub przez drogi pośrednie. Wśród wielu czynników wywołujących hiperprolaktynemię jest także farmakoterapia. Wśród leków najczęściej wywołujących ten stan są leki przeciwpsychotyczne, blokujące receptory dopaminowe D2 i dlatego mogą one bezpośrednio wpływać na zwiększanie wydzielania PRL. Wpływ terapii lekami przeciwdepresyjnymi na to zjawisko jest raczej słabiej poznane, choć opisywane są w literaturze przypadki wywołania hiperprolaktynemii przez kilka klas leków przeciwdepresyjnych. Szczególnie leki oddziałujące na układ serotonergiczny, w tym selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, mogą powodować hiperprolaktynemię. Ponadto inhibitory monoaminooksydazy i niektóre leki trójpierścieniowe mogą również podnosić poziom PRL poprzez redukcję katecholamin w podwzgórzu.

2.3.1.2. Somatostatyna

Somatostatyna (SST) jest neuropeptydem wytwarzanym głównie w podwzgórzu, i jej główną rolą jest regulacja wydzielania hormonu wzrostu. Neuropeptyd ten pełni również funkcję inhibitora wydzielania PRL. SST jest jednym z neuropeptydów działających na oś HPA, poprzez hamowanie uwalniania adrenokortykotropiny (ACTH) i odpowiedzi na stres. Zaangażowanie SST w zaburzeniach afektywnych sugerowano już w 1991r. ze względu na niskie stężenie SST oznaczone w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z depresją (Molchan i wsp., 1991, Frye i wsp., 2003). Wykazano także zaangażowanie interneuronów GABAergicznym SST-pozytywnych w patologii dużej depresji, ze zmniejszoną ekspresją tego neuropeptydu obserwowaną w mózgach pacjentów w badaniach post mortem (Guilloux i wsp., 2012, Sibille i wsp., 2011). Obserwowano także obniżenie poziomu mRNA kodującego SST jak i poziomu białka prekursorowego w korze przedniej obręczy i grzbietowo-bocznej korze przedczołowej pacjentów z depresją (Tripp i wsp., 2011, Sibille i wsp., 2011). Wykazano również, że odhamowanie somatostatyno-pozytywnych interneuronów GABAergicznym u myszy SST_Cre powoduje działanie przeciwłękowe i przeciwdepresyjne (Fuchs i wsp., 2017). SST pozytywnie reguluje neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF) a efekt ten jest odwrotnie skorelowany z wiekiem (Erraji-Benchekroun i wsp. 2005). Poziom SST w płynie mózgowo-rdzeniowym jest obniżony u pacjentów cierpiących na ciężką depresję jednobiegunową i dwubiegunową, a normalizuje się wraz z powrotem do zdrowia. Domózgowe podania SST w zwierzęcych modelach depresji działają przeciwdepresyjnie (Engin i Treit, 2009) . SST i jego receptory (wyróżnia się pięć podtypów receptora dla somatostatyny sst1R-sst5R) są szeroko rozpowszechnione w całym ośrodkowym układzie nerwowym (Faron-Górecka et al., 2016; 2018). Receptory dla SST są receptorami sprzężonymi z białkiem G, które są odpowiedzialne za hamowanie cykazy adenylanowej, aktywację kanałów potasowych i stymulację kinazy tyrozynowej (Hoyer i wsp., 1995). Najliczniej występującymi receptorami w mózgu są receptory typu 2. Ostatnio także coraz częściej podkreśla się rolę heterooligomerów receptorów dla somatostatyny Sst1 i Sst5 oraz receptorów dopaminowych D2 w hiperprolaktynemii oraz guzie przysadki mózgowej (Ferone i wsp., 2009; Saveanu i wsp., 2008; Gruszka i wsp., 2006), a także potencjalnej ich roli w terapii lekami przeciwdepresyjnymi (Szafran-Pilch i wsp., 2017).

2.3.2. Geneza cyklu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

W obrębie naszego Instytutu od kilkunastu lat bardzo ściśle współpracuję z Pracownią Farmakologii Behawioralnej kierowanej przez prof. dr hab. Mariusza Pappa. Nasza współpraca na początku dotyczyła projektów badawczych Pana Profesora, ściśle związanych z przemysłem farmaceutycznym, w których model chronicznego łagodnego stresu (ang. *chronic mild stres, CMS*) był wykorzystywany do testowania potencjału przeciwdepresyjnego nowych związków. Procedura CMS nawiązuje bezpośrednio do czynników etiologicznych depresji u człowieka i prowadzi do powstania u stresowanych zwierząt zmian behawioralnych, fizjologicznych i biochemicznych, wykazujących uderzające podobieństwo do psychopatologii depresji u człowieka. Większość efektów CMS ulega zniesieniu pod wpływem leków przeciwdepresyjnych. Ponadto sytuacja kliniczna związana z lekoopornością na terapię depresji również znajduje odzwierciedlenie u szczurów poddanych procedurze łagodnego stresu. Obserwacja zwierząt w tym modelu oraz wspólne dyskusje z zespołem Pracowni Farmakologii Behawioralnej, zaowocowały pierwszymi wspólnymi projektami badawczymi. W 2010r otrzymałam finansowanie grantu MNiSW na badania z wykorzystaniem tego modelu pt. „Endogenne markery efektywności terapii depresji w modelu chronicznego łagodnego stresu (CMS)”, który poniekąd stał się podwaliną cyklu prac będących przedmiotem mojego osiągnięcia naukowego. W wyniku tego projektu moje zainteresowania badawcze skupiły się na grupach zwierząt, które we wcześniejszych badaniach nie były brane pod uwagę, gdyż skupiano się głównie na skuteczności testowanych nowych związków w grupie zwierząt reagujących na stres obniżonym spożyciem sacharozy. Innowacyjność moich badań polegała na zwróceniu uwagi na grupy zwierząt, które w etapie samego „selekcjonowania” zwierząt do modelowania CMS w oparciu o test spożycia 1% r-ru sacharozy, charakteryzowały się brakiem reakcji lub odwrotną reakcją na stres lub też brakiem odpowiedzi na podania leków przeciwdepresyjnych. W modelu tym szczury poddaje się procedurze CMS zgodnie z paradygmatem stresu przez 2 tygodnie, a następnie zwierzęta są poddawane CMS w połączeniu z podawaniem leku przeciwdepresyjnego przez 5 kolejnych tygodni. W toku wieloletnich obserwacji stwierdzono, że w omawianym modelu odwrócenie efektów stresu pod wpływem leków przeciwdepresyjnych następuje stopniowo w okresie 3-4 tygodni, a zatem dokładnie takim, jaki jest niezbędny do ujawnienia się ich działania w klinice. Interesującym faktem, który stał się przedmiotem naszych badań jest także to, że w obrębie grupy zwierząt poddanych testowaniu występują dwie interesujące populacje szczurów: pierwsza, która nie odpowiada na działanie stresu (oporne na stres) oraz druga grupa zwierząt która nie reaguje na działanie leków przeciwdepresyjnych. Obserwacja tych grup jest bardzo ważna, gdyż wydaje się odzwierciedlać sytuację występującą w klinice, gdzie około 30% pacjentów cierpiących na ciężką depresję jest opornych na dostępną terapię lekami przeciwdepresyjnymi (Bobo i Shelton, 2009). W kontekście przedstawionych powyżej informacji wydawało się ciekawe zbadanie wpływu PRL oraz SST w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych, szczególnie w aspekcie depresji lekoopornej z wykorzystaniem modelu CMS. W międzyczasie uzyskaliśmy także finansowanie na badania w ramach projektu Innowacyjnej Gospodarki: POIG.01.01.02-12-004/09 DeMeTer dotyczące Molekularnych markerów lekooporności (zad. 3.6. Ustalenie roli prolaktyny i somatostatyny w lekooporności).

Obserwacje behawioralne przyczyniły się do sformułowania następujących pytań badawczych:

Czy istnieją korelaty odpowiedzi na stres w modelu CMS wśród neuropeptydów należących do rodziny CRH?

Czy poziom prolaktyny i somatostatyny koreluje ze stresem w zwierzęcym modelu CMS?

Czy poziom tych neuropeptydów może korelować z lekoopornością na farmakoterapię depresji w modelu CMS ?

Odpowiedzi na te pytania zawarte są w cyklu prac będących przedstawionym do recenzji osiągnięciem naukowym.

2.3.2.1. Model chronicznego łagodnego stresu

Zwierzęce modele badawcze powinny być określone poprzez dwa kluczowe parametry, tj. poprawność prognostyczną (ang. *predictive validity*) i poprawność naśladowczą (ang. *face validity*). Pierwszy parametr oznacza zdolność danego modelu do wykrywania interwencji skutecznych w klinicznym przebiegu modelowanego schorzenia. W praktyce oznacza to zdolność do prawidłowej prognozy, czy dany związek będzie skuteczny w prawdziwym schorzeniu. Miarą poprawności prognostycznej jest w związku z tym zarówno odsetek fałszywie pozytywnych jak i fałszywie negatywnych sygnałów generowanych przez test. Natomiast poprawność naśladowcza to wierność oddania w modelu zwierzęcym realnego, klinicznego obrazu schorzenia. Idealny model zwierzęcy to taki, który cechuje się wysokimi ocenami obydwu parametrów. Ze względu na swoją konstrukcję, poprawność prognostyczną oraz poprawność naśladowczą model CMS jest uważany za jeden z najlepszych zwierzęcych modeli depresji. Został opracowany przez Paul'a Willner'a i współpracowników na podstawie wcześniejszych badań nad wpływem stresu i leków przeciwdepresyjnych na zachowanie szczurów (Katz 1982).

W modelu chronicznego łagodnego stresu zwierzęta poddane zostają wielotygodniowemu działaniu łagodnych bodźców stresowych, stosowanych naprzemiennie i nieprzerwanie, co prowadzi do powstania u poddanych tej procedurze zwierząt szeregu zaburzeń przypominających objawy typowe dla klinicznego obrazu depresji. W toku wieloletnich badań obserwowano zahamowanie aktywności eksploracyjnej oraz zachowań dominacyjnych i seksualnych u stresowanych zwierząt, zaburzenia rytmów okołodobowych i architektury snu, zahamowanie tempa przyrostu masy ciała, a także różne zaburzenia funkcji układu odpornościowego i hormonalnego.

Najczęściej badanym efektem chronicznego łagodnego stresu jest zmniejszenie wrażliwości zwierząt na bodźce nagradzające czyli anhedonia. Obecność tego zaburzenia, będącego osiowym objawem depresji stwierdzano w omawianym modelu przy użyciu różnych procedur eksperymentalnych, jak model warunkowej preferencji miejsca, procedura samodrażnienia, czy wreszcie obserwując zmniejszenie spożycia przez stresowane zwierzęta 1% r-ru sacharozy. Leki przeciwdepresyjne, podawane zwierzętom wykazującym opisany powyżej surogat anhedonii, powodują powrót poziomu spożycia słodkiego roztworu do wartości wyjściowych (Willner i wsp. 1987). Opisowany model został pozytywnie zweryfikowany przez zastosowanie wszystkich klas leków przeciwdepresyjnych. Skutecznie działają w nim tradycyjne leki trójpierścieniowe (Muscat i wsp. 1990, Papp i wsp. 1996), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

(Przegaliński i wsp. 1995), inhibitory monoaminooksydazy (Moreau i wsp., 1993) czy nietypowe leki przeciwdepresyjne (Cheeta i wsp. 1994, Ramanathan i wsp. 2003). Podobnie, pozytywny wynik dają inne interwencje o potencjale przeciwdepresyjnym, takie jak deprivacja fazy REM snu (Moreau i wsp. 1993) i elektrowstrząsy (Moreau i wsp. 1995). Wyniki te świadczą o wysokiej poprawności prognostycznej testu. Wyniki behawioralne uzyskane w naszych doświadczeniach z wykorzystaniem CMS wykazały, że już po 2 tygodniach łagodnego stresu pojawia się anhedonia u szczurów, przejawiająca się zmniejszonym spożyciem 1% roztworu sacharozy. W ciągu 5 kolejnych tygodni poddawania zwierząt bodźcom stresującym efekt ten utrzymywał się. Natomiast podania imipraminy (IMI) odwracało anhedonię, za wyjątkiem grupy około 20-30 % zwierząt, które nie zareagowały na podanie leku i u których obniżony poziom spożycia sacharozy nie uległ normalizacji (Fig.1.).

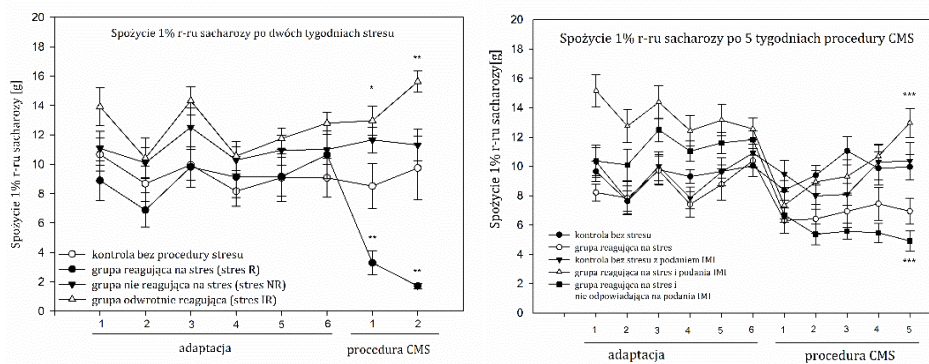


Fig. 1. Przykładowy wykres przedstawiający spożycie 1% r-ru sacharozy przez szczury poddane procedurze chronicznego łagodnego stresu (CMS).

2.3.3. Omówienie głównych wyników cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe

Pierwsza praca (1) z cyklu publikacji będących przedmiotem omawianego osiągnięcia naukowego, dotyczy poszukiwań biochemicznych korelacji odpowiedzi na stres wśród neuropeptydów należących do rodziny CRH przy użyciu modelu CMS. W publikacji tej pierwszy raz pochylił się nad grupami zwierząt, które na etapie selekcjonowania do dalszej procedury CMS na podstawie testu spożycia 1% roztworu sacharozy, wykazywały odmienne reakcje na procedurę stresu. Po dwóch tygodniach stresu u większości badanych zwierząt pojawiał się obniżony poziom spożycia sacharozy w stosunku do grupy kontrolnej ale zaobserwowaliśmy też, że część zwierząt reaguje na stres bądź brakiem zmian w spożyciu sacharozy (30%) lub wręcz nadmiernym spożyciem 1% r-ru sacharozy. Grupy te zostały przez nas nazwane odpowiednio: grupą nie reagującą na stres (ang. *stress resilient*) oraz grupą odwrotnie reagującą na stres (ang. *invert reactive*). Głównym celem tego badania było oznaczenie molekularnych markerów odpowiedzi na stres na poziomie przysadki mózgowej i w osoczu u zwierząt, które behawioralnie odmiennie reagowały na przewlekły łagodny stres. Poziomy mRNA neuropeptydów należących do rodziny CRH (hormon uwalniający kortykotropinę, Ucn1-urokortynę 1, Ucn2-urokortynę 2, Ucn3-urokortynę 3), receptory CRH (receptor 1 hormonu uwalniającego kortykotropinę, Crhr1, receptor 2 hormonu uwalniającego

kortykotropinę Crhr2) i Crhbp (białko wiążące czynnik uwalniający kortykotropinę) w przysadkach mózgowych zostały zmierzone za pomocą reakcji RT-PCR. Stężenie ACTH, CRH i urokortyny w osoczu mierzono przy użyciu komercyjnie dostępnych zestawów ELISA. Interesującym odkryciem tej publikacji jest fakt, iż pomimo tego, że behawioralne odpowiedzi grup niereagujących na stres i reaktywnych na stres nadmiernym spożyciem sacharozy były różne, jak wykazał test spożycia sacharozy, zmiany molekularne w tych dwóch grupach były niespodziewanie podobne na poziomie ekspresji genów. Zaobserwowaliśmy znaczny wzrost poziomu ACTH w osoczu, któremu towarzyszyło obniżenie ekspresji genów Crh, Ucn2 i Ucn3 w przysadce mózgowej. Jediną zmianą molekularną obserwowaną w grupie reagującej na stres anhedonią był wzrost poziomu UCN2 w osoczu tych zwierząt. Ponadto zostały wykonane liczne analizy korelacyjne. Interesująca obserwacja dotyczy korelacji pomiędzy odpowiedzią behawioralną (parametrem spożycia sacharozy) i ekspresją genów w przysadce mózgowej. Wykazaliśmy negatywną korelację pomiędzy genem kodującym receptor dla Crh typu 2 (Crhr2) w grupie kontrolnej, natomiast znamienne statystycznie pozytywna korelacja została wykazana dla tego receptora w grupie reagującej na stres obniżonym spożyciem sacharozy.

Pomimo braku znamienych statystycznie różnic w obrębie ekspresji tego genu w przysadce mózgowej, wykazanie znamienych korelacji z behawioralną odpowiedzią wydaje się potwierdzać jego zaangażowanie w odpowiedzi na stres i wydaje się największym osiągnięciem tej pracy.

Zainspirowana zaobserwowanymi wynikami związanymi zarówno z odpowiedzią behawioralną oraz zmianami obserwowanymi w przysadce mózgowej, rozpoczęłam prace nad wykazaniem roli innego neuropeptydu, którego poziom jest wysoki w przysadce mózgowej i również jest zaangażowany w odpowiedzi na stres – prolaktyny (PRL).

W publikacji **(2)** skupiam się właśnie na badaniu potencjalnego zaangażowania PRL i jej receptorów w zwierzęcym modelu depresji, CMS. O ile rola tego neurohormonu w stresie była już postulowana, o tyle nie była badana wcześniej jego rola w zwierzęcym modelu depresji, CMS. Najważniejszym osiągnięciem tej pracy było wykazanie, że PRL wraz ze swoimi receptorami jest związana ze zjawiskiem oporności na stres. W pracy tej zostały wykonane oznaczenia poziomu PRL w osoczu pobranym od zwierząt po przejściu procedury CMS a także zostały wykonane oznaczenia receptorów dla PRL (PRLR) oraz - przy użyciu metody hybrydyzacji in situ – oznaczenia poziomu ekspresji mRNA kodującego formę krótką i długą receptorów PRL w mózgu. Ponadto zostały wykonane oznaczenia poziomu ekspresji mRNA kodującego receptor dopaminowy D2 (D2R). Ze względu na istotną rolę przysadki mózgowej w wydzielaniu tego neurohormonu, oznaczono poziom ekspresji PRL, PRLR oraz D2R w tej strukturze przy użyciu techniki RT-PCR oraz uwalnianie dopaminy (DA) i jej metabolitów w podwzgórzu. Wykazaliśmy przy użyciu szeregu technik biochemicznych, że w obrębie grupy zwierząt nie reagującej na procedurę stresu obniżonym spożyciem sacharozy występuje podwyższony poziom PRL w osoczu, zmniejszenie uwalniania DA w podwzgórzu, wzrost wiązania [¹²⁵I]PRL w splocie naczyniówkowym, wzrost poziomu mRNA kodującego długą formę PRLR w jądrze łukowatym i zmniejszenie poziomu mRNA kodującego jego krótką formę oraz zmniejszenie poziomu mRNA kodującego D2R. Ciekawą obserwacją jest fakt, że wydzielanie PRL charakteryzuje dwufazowość. Wynik ten wpisuje się w nasze inne dane, gdzie również obserwowaliśmy w badaniach

związanych ze zwierzęcym modelem depresji, występowanie pewnego rodzaju adaptacji do stresu. Możliwość monitorowania parametrów biochemicznych w trakcie procedury CMS (materiał pobierany w dwóch punktach czasowych: po dwóch i po kolejnych pięciu tygodniach) pozwolił na obserwację zmian związanych z długością stosowanych procedur. Po dwóch tygodniach stresu zaobserwowaliśmy dużo większe a dla niektórych parametrów biochemicznych, jak np. PRL, wręcz odwrotne zmiany w stosunku do długotrwałego (siedmiotygodniowego) stresu. Wydaje się więc, że pomimo zróżnicowanych i stosowanych naprzemiennie bodźców stresowych, dochodzi do pewnej adaptacji organizmu na procedurę stresu. Istotnym zaobserwowanym wynikiem było zwiększenie ekspresji PRLR w splocie naczyniówkowym szczurów poddanych pełnej procedurze CMS w połączeniu z podawaniem IMI, co może przemawiać za rolą tego receptora w mechanizmach działania przeciwdepresyjnego.

Niewątpliwie najważniejszą z cyklu przedstawionych publikacji, z mojego punktu widzenia, jest praca **(3)**, w której została wykazana negatywna korelacja pomiędzy behawioralną odpowiedzią na farmakoterapię w modelu CMS z podstawowym (bazalnym) poziomem PRL. Ze względu na opisywaną korelację pomiędzy hiperprolaktynemią a występującymi objawami depresji oraz często opisywaną współwystępującą lekoopornością, powstała hipoteza badawcza wskazująca, że być może za brak efektywności terapii odpowiada podstawowy poziom PRL. W związku z tym pobraliśmy do badań krew z żyły ogonowej szczurów przed rozpoczęciem procedury CMS i potem, od tych samych zwierząt, w trakcie trwania procedury – w kluczowych ze względu na test spożycia sacharozy odstępach czasowych. Pozwoliło to na wykonanie oznaczenia poziomu PRL dla każdego szczura we wszystkich punktach czasowych, tzn. w czasie 0 – przed rozpoczęciem CMS, po dwóch tygodniach stresu oraz po pełnej procedurze CMS (5 tygodniach podawania leku). Dzięki opracowaniu szybkiej metody pobierania krwi z żyły ogonowej mogliśmy monitorować wahania poziomu PRL w odpowiedzi na stres i farmakoterapię i uzyskać indywidualne korelacje dla poszczególnych osobników. Najistotniejszym odkryciem tej publikacji jest wykazanie odwrotnej korelacji pomiędzy podstawowym poziomem PRL a odpowiedzią na podanie imipraminy (IMI) – leku przeciwdepresyjnego często stosowanego w badaniach przedklinicznych. Przesłanki, iż podstawowy poziom PRL we krwi może być istotny w farmakoterapii depresji wynikały też z obserwacji, że u pacjentów z dużą depresją po terapii elektrowstrząsami, farmakoterapii i psychoterapii wysoki wskaźnik PRF (odpowiedź wydzielania prolaktyny na podania fenfluraminy) pozytywnie korelował z odpowiedzią na terapię depresji (Malone i wsp., 1993). Uzyskane przez nas wyniki wpisują się również w badania przeprowadzone przez Portera i wsp., (Porter i wsp., 2003), którzy wykazali istotną ujemną korelację pomiędzy odpowiedzią kliniczną a podstawowym poziomem PRL w grupie osób z wysokim poziomem tryptofanu. Wydaje się, że zwiększona wrażliwość receptorów serotoninowych 5HT1A w odpowiedzi na obniżoną dostępność tryptofanu może być odzwierciedlona przez zwiększony podstawowy poziom PRL. Ponieważ w naszych badaniach stosujemy IMI, która hamuje nie tylko wychwyt zwrotny serotoniny, ale także noradrenaliny i dopaminy. Korelacja pomiędzy wysokim poziomem PRL a opornością na podanie IMI sugeruje, że mechanizm odpowiedzialny za ten efekt może być związany właśnie z zaburzeniem układu dopaminowego, który – poprzez D2R – kontroluje uwalnianie PRL. Obserwowana ujemna korelacja pomiędzy podstawowym poziomem PRL a odpowiedzią na podanie leku w modelu CMS sugeruje, że PRL może być predykatorem odpowiedzi na farmakoterapię depresji. Innym ważnym aspektem tej pracy jest

zwrócenie uwagi, że depresja może być nie tylko pierwotnym schorzeniem, ale i wtórnym, wynikającym z innych zaburzeń. Ponieważ u chorych z hiperprolaktynemią opisywane są takie objawy jak obniżony nastrój, lęk, drażliwość, niska tolerancja stresu oraz pełnoobjawowy zespół depresyjny a normalizacja poziomu PRL w wyniku zastosowanego leczenia np. bromokryptyną prowadzi do redukcji objawów depresji, więc istotne – a może nawet kluczowe – wydaje się badanie tego hormonu przed rozpoczęciem farmakoterapii depresji.

Cykl prac **(4-6)** poświęcony jest badaniu roli SST oraz jej receptorów w modelu CMS. Podobnie jak w publikacji 3, do badań zostały wykorzystane tkanki zwierząt po przejściu procedury dwutygodniowego stresu oraz pełnej procedury CMS. Ze względu na dużą ilość uzyskanych danych, wyniki prac zostały przedstawione w trzech oddzielnych publikacjach. W pracy **(4)** skupiłam się na omówieniu wyników otrzymanych po dwóch tygodniach stresu. Najważniejszym osiągnięciem tej pracy było wykazanie znamiennego wzrostu SST w osoczu zwierząt reagujących na stres obniżonym spożyciem 1% r-ru sacharozy. Wzrost poziomu SST był obserwowany tylko u zwierząt anhedonicznych, podczas gdy zwierzęta wykazujące się brakiem behawioralnej odpowiedzi na stres miały poziom tego neurohormonu na poziomie kontrolnym. Wynik ten wskazuje, że SST może być potencjalnym markerem odpowiedzi na stres. Analiza wiązania [¹²⁵I]Tyr³-Oktreotydu wykazała szeroką dystrybucję receptorów dla sst2R i sst5R w mózgu. Ponieważ nie ma dostępnych radioligandów selektywnych wobec konkretnych podtypów receptorów dla SST, użyłam do badań związku, który ma powinowactwo zarówno do podtypu sst2R jak i sst5R. Z uwagi na to, że podtyp sst5R występuje przede wszystkim w przysadce i tylko w śladowych ilościach w prążkowie, uzyskane wyniki pozwalają wnioskować o roli podtypu 2 receptora dla SST. Receptory te występują w obszarze kory przedczołowej, prążkowie, jądra półleżącego przegrody, obszaru CA1 hipokampa oraz zawoju zębatym hipokampa, jądrach łukowatych, jądrach migdałowatych, substancji czarnej czy przyśrodkowych jądrach uzdeczki (MHb). Interesującym wynikiem jest wzrost wiązania [¹²⁵I]Tyr³-Oktreotydu właśnie w tej ostatniej strukturze w grupie zwierząt wykazujących anhedonię. Wynik ten zwrócił moją szczególną uwagę, gdyż tylko w tej strukturze zmiany w gęstości receptora korelowały z odpowiedzią behawioralną. Uzdeczka, składająca się z dwóch symetrycznych jąder, podzielonych na część boczną i przyśrodkową, jest regionem mózgu zaangażowanym w zaburzeniach nastroju i lęku (Lecourtier and Kelly 2007). O ile wykazano istotną rolę części bocznej uzdeczki w depresji (Hikosaka 2010; Aizawa i wsp., 2013) oraz w mechanizmie szybkiego działania przeciwdepresyjnego ketaminy (Yang i wsp. 2018), o tyle część przyśrodkowa jąder uzdeczki jest pomijana w kontekście zaburzeń depresyjnych. Dlatego tym bardziej interesujący jest wynik, wskazujący na zaangażowanie tej struktury w zwierzęcym modelu depresji, CMS. W pozostałych strukturach mózgu również istotnych w badaniach stresu, jak kora, jądro półleżące przegrody czy jądro migdałowate zaobserwowaliśmy spadek wiązania ligandu do sst2R we wszystkich grupach poddanych procedurze stresu, niezależnie od odpowiedzi behawioralnej.

Praca **(5)** jest obszerną analizą dotyczącą regulacji receptora sst2R w kontekście odpowiedzi na podanie leku przeciwdepresyjnego w pełnym modelu CMS. Równocześnie ze względu na postulowaną potencjalną interakcję SST i DA (Pallis i wsp. 2001) sprawdziliśmy, czy procedura CMS wpływa na wiązanie do D2R (analiza wiązania [³H]domperidonu) oraz na poziom DA w korze przedczołowej, prążkowie i podwzgórze. Z kolei analiza wiązania [¹²⁵I]Tyr³-Oktreotydu do receptorów sst wykazała odmienny charakter zmian w

stosunku do tych obserwowanych po dwóch tygodniach stresu. Wynik ten nie jest zaskakujący i wpisuje się w nasze wcześniejsze obserwacje dotyczące fluktuacji zmian w czasie trwania procedury CMS. Podobne wyniki były obserwowane przy oznaczeniu PRL, w wiązaniu [³H]domperidonu do receptora dopaminowego D2R (Żurawek i wsp. 2013), jak również microRNA (miRNA), gdzie obserwowaliśmy wahania poziomu miRNA16 w zależności od czasu trwania bodźców stresowych. Wydaje się więc, że obserwowane fluktuacje odzwierciedlają dynamiczny proces reakcji mózgu na stresujące bodźce (Żurawek i wsp., 2016). Z drugiej strony interesujące jest, że tylko w regionie MHb, zarówno po dwóch jak i po siedmiu tygodniach stresu, obserwowaliśmy wzrost wiązania ligandu do sst2R. Statystycznie istotne zmiany w wiązaniu sst2R w tej strukturze są wynikiem stresu, podczas gdy IMI, niezależnie od behawioralnej reakcji na jej podanie, skutkowały normalizacją tego efektu.

Zarówno wyniki zawarte w pracy **(4)** jak i **(5)** wskazują, że MHb jest wrażliwym na stres regionem mózgu, który może być interesującym miejscem do badania raczej oporności na stres a nie lekooporności (ze względu na brak różnic między grupami: reagującymi i niereagującymi na podanie IMI). Ponadto, interesującym wynikiem pracy **(5)** jest statystycznie istotny spadek wiązania sst2R w korze przedczołowej w grupie zwierząt, które nie reagowały na IMI, w porównaniu do grupy zwierząt reagujących na lek. Ponieważ zostało wykazane, że leki przeciwdepresyjne zwiększają poziom SST w korze przedczołowej (Pallis et al. 2009), obserwowany przez nas spadek wiązania do sst2R u zwierząt lekoopornych może wskazywać na zaangażowanie receptorów dla SST w mechanizmy oporności na działanie leków przeciwdepresyjnych. Co więcej, zaobserwowaliśmy, że ośrodkowy układ nerwowy zwierząt, które nie reagowały behawioralnie na podania IMI jest jednak bardziej wrażliwy na podanie leku. Po pełnej procedurze CMS u tych zwierząt obserwowaliśmy dużo większy spadek wiązania do sst2R, podczas gdy podanie IMI odwracało ten efekt do poziomu kontroli w grupie reagującej na leczenie. Podobny efekt zaobserwowano w strukturach jąder podstawy. Efekt ten jest istotny ze względu na obserwację, że nawracająca depresja wiąże się z zaburzoną funkcjonalną łącznością głównie w obszarach wzgórzowo-korowych (Lui i wsp. 2011). Pełna procedura CMS (7 tygodni stresu) oraz podawanie IMI (5 tygodni) spowodowało wzrost wiązania [¹²⁵I] Tyr³-Oktreotydu w prążkowie, zwłaszcza w jego przyśrodkowej części, jak również w jądrze półleżącym przegrody (NAcc). SST jest syntetyzowana m.in. w prążkowie i NAcc a rozregulowanie w jej wydzielaniu ma związek z zaburzeniami motorycznymi (Brownstein i wsp. 1975, Vincent i Johansson 1983), podczas gdy korowe i podkorowe uwalnianie SST jest związane w patofizjologią zaburzeń psychicznych (Rubinow 1986). Ponieważ wykazano, że prążkowie i NAcc zawierają zarówno SST jak i jej receptory, możliwe jest, że reguluje ona wydzielanie DA w tych obszarach mózgu (Ikeda i wsp. 2012). Wykazano bowiem, że infuzja SST do prążkowie prowadzi do zwiększenia poziomu DA, jednak bez zmian w poziomie jej metabolitów (Thermos i wsp. 1996, Hathway i wsp. 1998; Marazioti i in. 2008). Wydaje się również, że sst2R jest odpowiedzialny za wpływ SST na uwalnianie DA i zachowania regulowane przez DA (Raynor i wsp. 1993, Thermos i wsp. 1996; Hathway et al. 1999). Zatem nasza obserwacja zwiększonego wiązania do sst2R po długotrwałym stresie w prążkowie lub NAcc może prowadzić do regulacji wydzielania DA poprzez receptory D2R. Analiza wiązania [³H]domperidonu wykazała znaczący spadek receptorów D2R w badanych obszarach mózgu a efekt ten był znamieny w grupie zwierząt, które zareagowały na stres zmniejszonym spożyciem sacharozy. W naszych badaniach obserwowany spadek wiązania do D2R nie miał

bezpośredniego wpływu na poziom DA w prążkowie. Wynik świadczący o wzroście wiązania do sst2R w grupie reagującej na stres może wskazywać, że receptor D2R nie podlega konwencjonalnej internalizacji, a może raczej świadczyć o oddziaływaniu tych dwóch receptorów, co w mojej opinii jest najistotniejszym wynikiem tej publikacji. Otwiera on możliwości dalszych badań nad dimeryzacją tych receptorów przy użyciu techniki ligacji zbliżeniowej, PLA (ang. *proximity ligation assay*), które obecnie kontynuuję.

Ostatnia **(6)** praca oryginalna z cyklu publikacji dotyczy korelacji pomiędzy behawioralną odpowiedzią na stres i farmakoterapię z ekspresją genów kodujących receptory dla somatostatyny typu 2 i 4. Nasze wcześniejsze badania wykazały zaangażowanie szczególnie receptora sst2R w odpowiedzi na stres. Ponieważ ostatnio także postuluje się rolę receptora sst4R w działaniu przeciwłękowym i przeciwdepresyjnym, gdzie m.in. na myszach pozbawionych tego receptora wykazano zachowania prodepresyjne w testach behawioralnych, które są skorelowane z wysokim poziomem kortykosteronu (Prevot i wsp., 2017), również i ten receptor stał się obiektem moich zainteresowań badawczych. Niestety, ze względu na ograniczenia techniczne (nie istnieje selektywny radioligand do tego podtypu receptora), w badaniach ograniczyliśmy się tylko do wykazania korelacji ekspresji mRNA kodującego ten receptor. Przy użyciu techniki hybrydyzacji *in situ* wykazaliśmy, że do ekspresji dwóch podtypów receptorów dla somatostatyny (sst2R i sst4R) dochodzi w obrębie hipokampa (w obszarach CA1, CA2 oraz w zawoju zębatym) a także w części przyśrodkowej jąder uzdeczek (MHb). To właśnie w tej ostatniej strukturze zaobserwowaliśmy istotny statystycznie wzrost ekspresji mRNA kodującego zarówno sst2R jak i sst4R w grupie zwierząt reagujących na podanie IMI w modelu CMS. Ekspresja obu badanych podtypów receptora była zwiększona w MHb. Natomiast na poziomie ekspresji mRNA dla sst4R wykazaliśmy istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami odmiennie reagującymi na podanie IMI w badanym modelu. Wynik ten wskazuje na zaangażowanie podtypu receptora sst4R w odpowiedzi na podanie leku i może stanowić interesujący cel terapeutyczny. Dodatkowo ważnym elementem tej publikacji jest ponowne zwrócenie uwagi na potencjalną rolę jąder przyśrodkowych uzdeczki w depresji i farmakoterapii depresji. Niewątpliwie region ten jest wart dalszych badań i z pewnością stanowi on moje kolejne zainteresowanie badawcze, nad którym chciałabym się w przyszłości pochylić. O znaczeniu tej struktury w depresji może świadczyć także rosnące na świecie zainteresowanie tą częścią mózgu. Ostatnio pojawiła się nowa, ciekawa koncepcja wskazująca na korelację depresji z nadmierną aktywacją tej struktury. Głęboka stymulacja mózgu (ang. *deep brain stimulation, DBS*) w obrębie jąder uzdeczki powodowała zmniejszenie stanów depresyjnych oraz wzrost wydzielania neurotransmiterów tj. dopaminy, noradrenaliny i serotoniny w hipokampie i we krwi (Dandekar i wsp., 2018). W świetle przedstawionych wyników dalsze badania uzdeczki w kontekście jej zaangażowania w depresji wydają się być bardzo obiecujące.

W skład dorobku habilitacyjnego wchodzi również publikacja przeglądowa **(7)**, która stanowi przegląd literatury na temat roli PRL i SST w patomechanizmie depresji i stresu oraz ich potencjalnej roli w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych.

2.3.4. Omówienie ewentualnego wykorzystania wyników prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Przedstawiony przeze mnie cykl prac stanowiących osiągnięcie naukowe wskazuje na istotną rolę dwóch neuropeptydów, PRL i SST, oraz ich receptorów w odpowiedzi na stres i farmakoterapię lekami przeciwdepresyjnymi. Wyniki badań pozwoliły na uzyskanie odpowiedzi postawionych hipotez badawczych.

W świetle przedstawionych prac wydaje się, że PRL może stanowić potencjalny marker odpowiedzi na terapię lekami przeciwdepresyjnymi i z pewnością stanowi ważny parametr opisujący reakcję organizmu na stres. Ogromnie istotne jest ustalenie, że podstawowy poziom PRL – zróżnicowany osobniczo – może mieć bardzo istotne znaczenie w szacowaniu efektów farmakoterapii.

Natomiast wykazanie zaangażowania poszczególnych podtypów receptorów dla SST (sst2R i sst4R) może stanowić cel dla projektowania nowych leków przeciwłękowych i przeciwdepresyjnych.

Dodatkowym istotnym elementem uzyskanych wyników jest wykazanie potencjalnego oddziaływania receptorów dla somatostatyny sst2R oraz dopaminowego D2R i wydaje się, że heterodimery tych receptorów mogą stanowić cel dla nowych leków.

Kolejnym ważnym elementem uzyskanych wyników jest zwrócenie uwagi na strukturę jąder przyśrodkowych uzdeczki (MHb). Uzyskane wyniki wskazują, że region ten może być istotny w działaniu leków przeciwdepresyjnych.

Oprócz głównych odkryć związanych z zaangażowaniem dwóch badanych neuropeptydów, PRL i SST, w patomechanizmie i farmakoterapii depresji, kluczowe wydaje się również rozwinięcie badań z zastosowaniem zwierzęcego modelu CMS. Niewątpliwie wspólne badania rozwinięły współpracę pomiędzy Zespołem Farmakologii Behawioralnej oraz naszą Pracownią i rozszerzyły wachlarz badań przy użyciu tego modelu m.in. o opracowanie szybkiej metody pobierania przyżyciowo krwi z żyły ogonowej w trakcie procedury CMS, co pozwala na śledzenie dynamiki zmian ważnych parametrów (m.in. hormonów czy miRNA) w czasie trwania procedury behawioralnej u tego samego zwierzęcia, również w sytuacji odstawienia od stresu czy leku.

2.3.5. Bibliografia

- Aizawa H, Cui W, Tanaka K, Okamoto H (2013) Hyperactivation of the habenula as a link between depression and sleep disturbance. *Front Hum Neurosci.* 7: 826.
- Berlanga JJ, Garcia-Ruiz JP, Perrot-Applanat M, Kelly PA, Edery M. (1997) The short form of the prolactin (PRL) receptor silences PRL induction of the beta-casein gene promoter. *Mol Endocrinol.* 11(10):1449-57.
- Bobo WV, Shelton RC. (2009) Fluoxetine and olanzapine combination therapy in treatment-resistant major depression: review of efficacy and safety data. *Expert Opin Pharmacother.* 10(13):2145-59.
- Bole-Feysot, C., Goffin, V., Edery, M., Binart, N., Kelly, P.A. (1998). Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev.* 19, 225-268.
- Brady LS, Gold PW, Herkenham M, Lynn AB, Whitfield HJ Jr: (1992)The antidepressants fluoxetine, idazoxan and phenelzine alter corticotropin-releasing hormone and tyrosine hydroxylase mRNA levels in rat brain: therapeutic implications. *Brain Res,* 572, 117-125.
- Bridges, R.S., Henriquez, B.M., Sturgis, J.D., Mann, P.E. (1997). Reproductive experience reduces haloperidol-induced prolactin secretion in female rats *Neuroendocrinology* 66, 321-326.
- Brown, R.S.E., Banks, W.A., Binart, N., Grattan, D.R. (2013). Saturable transport of prolactin across the blood-brain barrier is independent of the prolactin receptor. *Endocr Rev.* 34 Meeting Abstracts.
- Cheeta S, Broekkamp C, Willner P. (1994)Stereospecific reversal of stress-induced anhedonia by mianserin and its (+)-enantiomer. *Psychopharmacology (Berl).* 116(4):523-8.
- Dandekar MP, Fenoy AJ, Carvalho AF, Soares JC, Quevedo J. (2018) Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: an integrative review of preclinical and clinical findings and translational implications. *Mol Psychiatry.*
- de Dios N, Orrillo SJ, Irizarri M, Theas M, Boutillon F, Candolfi M, Seilicovich A, Goffin V, Pisera D, Ferraris J. (2018) JAK2/STAT5 pathway mediates prolactin-induced apoptosis of lactotropes. *Neuroendocrinology.*
- Engin E, Treit D. (2009) Anxiolytic and antidepressant actions of somatostatin: the role of sst2 and sst3 receptors. *Psychopharmacology.* 206: 281-289.
- Erraji-Benchekroun L, Underwood MD, Arango V, Galfalvy H, Pavlidis P, Smyrniotopoulos P, Mann JJ, Sibille E. (2005) Molecular aging in human prefrontal cortex is selective and continuous throughout adult life. *Biol Psychiatry.* 57(5):549-58.
- Faron-Górecka A, Kuśmider M, Kolasa M, Żurawek D, Gruca P, Papp M, Szafran K, Solich J, Pabian P, Romańska I, Antkiewicz-Michaluk L, Dziedzicka-Wasylewska M. (2014) Prolactin and its receptors in the chronic mild stress rat model of depression. *Brain Res.* 1555: 48-59.
- Faron-Górecka A, Kuśmider M, Kolasa M, Żurawek D, Szafran-Pilch K, Gruca P, Pabian P, Solich J, Papp M, Dziedzicka-Wasylewska M. (2016) Chronic mild stress alters the somatostatin receptors in the rat brain. *Psychopharmacology (Berl).* 233(2):255-66.
- Faron-Górecka A, Kuśmider M, Solich J, Kolasa M, Pabian P, Gruca P, Romańska I, Żurawek D, Szlachta M, Papp M, Antkiewicz-Michaluk L, Dziedzicka-Wasylewska M. (2018) Regulation of somatostatin receptor 2 in the context of antidepressant treatment response in chronic mild stress in rat. *Psychopharmacology (Berl).* 235(7):2137-2149.
- Ferone D, van Hagen PM, van Koetsveld PM, Zuijderwijk J, Mooy DM, Lichtenauer-Kaligis EG, Colao A, Bogers AJ, Lombardi G, Lamberts SW, Hofland LJ. (1999) In vitro characterization of Somatostatin receptors in human thymus and effects of somatostatin and octreotide on cultured thymic epithelial cells. *Endocrinology.* 140: 373-380.
- Frye MA, Pazzaglia PJ, George MS, Luckenbaugh DA, Vanderham E, Davis CL, Rubinow DR, Post RM. (2003) Low CSF somatostatin associated with response to nimodipine in patients with affective illness. *Biol Psychiatry.* 53: 180-183.

- Fuchs T, Jefferson SJ, Hooper A, Yee PH, Maguire J, Luscher B. (2017) Disinhibition of somatostatin-positive GABAergic interneurons results in an anxiolytic and antidepressant-like brain state. *Mol Psychiatry*. 22(6):920-930.
- Fujikawa, T., Soya, H., Tamashiro, K.L., Sakai, R.R., McEwen, B.S., Nakai, N., Ogata, M., Suzuki, I., Nakashima, K. (2004). Prolactin prevents acute stress-induced hypocalemia and ulcerogenesis by acting in the brain of rat. *Endocrinology*. 145, 2006-2013.
- Gruszka A, Kunert-Radek J, Radek A, Pisarek H, Taylor J, Dong JZ, Culler MD, Pawlikowski M. (2006) The effect of selective sst1, sst2, sst5 somatostatin receptors agonists, a somatostatin/dopamine (SST/DA) chimera and bromocriptine on the "clinically non-functioning" pituitary adenomas in vitro. *Life Sci*. 78(7):689-93.
- Guilloux JP, Douillard-Guilloux G, Kota R, Wang X, Gardier AM, Martinowich K, Tseng GC, Lewis DA, Sibille E. (2012) Molecular evidence for BDNF- and GABA-related dysfunctions in the amygdala of female subjects with major depression. *Mol. Psychiatry*. 17: 1130-1142.
- Hikosaka O. (2010) The habenula: from stress evasion to value-based decision-making. *Nat Rev Neurosci*. 11: 503-513. Review.
- Hilfiker-Kleiner D, Meyer GP, Schieffer E, Goldman B, Podewski E. (2007) Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine. *J Am Coll Cardiol*. 50: 2354-2355.
- Hoyer D, Bell GI, Berelowitz M, Epelbaum J, Feniuk W, Humphrey PP, O'Carroll AM, Patel YC, Schonbrunn A, Taylor JE, et al. (1995) Classification and nomenclature of somatostatin receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 16(3):86-8.
- Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut RA, Rajda K, Guzik TJ (2012) Prolactin—not only lactotrophin.
- Katz RJ. Animal model of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. (1982) *Pharmacol Biochem Behav*. 16(6):965-8.
- Kessler, R.C. (2003). Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord*. 74, 5-13.
- Lecourtier L, Kelly PH. (2007) A conductor hidden in the orchestra? Role of the habenular complex in monoamine transmission and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 31,:658-672.
- Lui S, Wu Q, Qiu L, Yang X, Kuang W, Chan RC, Huang X, Kemp GJ, Mechelli A, Gong Q. (2011) Resting-state functional connectivity in treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry*. 168(6):642-8.
- Malone KM, Thase ME, Mieczkowski T, Myers JE, Stull SD, Cooper TB, Mann JJ. (1993) Fenfluramine challenge test as a predictor of outcome in major depression. *Psychopharmacol Bull*. 29: 155-161.
- Molchan SE, Lawlor BA, Hill JL, Martinez RA, Davis CL, Mellow AM, Rubinow DR, Sunderland T. (1991) CSF monoamine metabolites and somatostatin in Alzheimer's disease and major depression. *Biol. Psychiatry*. 29:1110-1118.
- Moreau JL, Jenck F, Martin JR, Mortas P, Haefely W. (1993) Effects of moclobemide, a new generation reversible Mao-A inhibitor, in a novel animal model of depression. *Pharmacopsychiatry*. 26(1):30-3.
- Moreau JL, Scherschlicht R, Jenck F, Martin JR. (1995) Chronic mild stress-induced anhedonia model of depression; sleep abnormalities and curative effects of electroshock treatment. *Behav Pharmacol*. 6(7):682-687.
- Muccioli, G., Di Carlo, R. (1994). Modulation of prolactin receptors in the rat hypothalamus in response to changes in serum concentration of endogenous prolactin or to ovine prolactin administration. *Brain Res*. 663, 244-250.
- Muscat R, Sampson D, Willner P. (1990) Dopaminergic mechanism of imipramine action in an animal model of depression. *Biol Psychiatry*. 28(3):223-30.
- Pallis E, Thermos K, Spyraiki C. (2001) Chronic desipramine treatment selectively potentiates somatostatin-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *Eur J Neurosci*. 14(4):763-7.
- Pallis E, Vasilaki A, Fehlmann D, Kastellakis A, Hoyer D, Spyraiki C, Thermos K. (2009) Antidepressants influence somatostatin levels and receptor pharmacology in brain. *Neuropsychopharmacology*. 34(4):952-63.

- Papp M, Moryl E, Willner P. (1996) Pharmacological validation of the chronic mild stress model of depression. *Eur J Pharmacol.* 296(2):129-36.
- Parada-Turska J, Targońska-Stepniak B, Majdan M. (2006) Prolactin in connective tissue diseases. *Postepy Hig Med Dosw.* 2006; 60: 278-285.
- Patel YC. (1999) Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol.* 20: 157-198. Review.
- Porter RJ, Mulder RT, Joyce PR. (2003) Baseline prolactin and L-tryptophan availability predict response to antidepressant treatment in major depression. *Psychopharmacology.* 165: 216-221
- Prévôt TD, Gastambide F, Viollet C, Henkous N, Martel G, Epelbaum J, Béracochéa D, Guillou JL. (2017) Roles of Hippocampal Somatostatin Receptor Subtypes in Stress Response and Emotionality. *Neuropsychopharmacology.* 42(8):1647-1656.
- Przegaliński E, Moryl E, Papp M. (1995) The effect of 5-HT_{1A} receptor ligands in a chronic mild stress model of depression. *Neuropharmacology.* 34(10):1305-10.
- Ramanathan M, Kumar SN, Suresh B. (2003) Evaluation of cognitive function of fluoxetine, sertraline and tianeptine in isolation and chronic unpredictable mild stress-induced depressive Wistar rats. *Indian J Exp Biol.* 41(11):1269-72.
- Saveanu A, Jaquet P. (2008) Somatostatin-dopamine ligands in the treatment of pituitary adenomas. *Rev Endocr Metab Disord.* 10(2):83-90.
- Shemanko CS. (2016) Prolactin receptor in breast cancer: marker for metastatic risk. *J Mol Endocrinol.* 57(4):R153-R165.
- Sibille E, Morris HM, Kota RS, Lewis DA. (2011) GABA-related transcripts in the dorsolateral prefrontal cortex in mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 14(6):721-34.
- Szafran-Pilch K, Faron-Górecka A, Kolasa M, Żurawek D, Szlachta M, Solich J, Kuśmider M, Dziedzicka-Wasylewska M. (2017) Antidepressants promote formation of heterocomplexes of dopamine D₂ and somatostatin subtype 5 receptors in the mouse striatum. *Brain Res Bull.* 135:92-97.
- Tabata, H., Kobayashi, M., Ikeda, J.H., Nakao, N., Saito, T.R., Tanaka, M. (2012). Characterization of multiple first exons in murine prolactin receptor gene and the effect of prolactin on their expression in the choroid plexus. *Mol Endocrinol.* 48, 169-176.
- Torner L, Karg S, Blume A, Kandasamy M, Kuhn HG, Winkler J, Aigner L, Neumann ID. (2009) Prolactin prevents chronic stress-induced decrease of adult hippocampal neurogenesis and promotes neuronal fate. *J Neurosci.* 29(6):1826-33.
- Tripp A, Kota RS, Lewis DA, Sibille E. (2011) Reduced somatostatin in subgenual anterior cingulate cortex in major depression. *Neurobiol Dis.* 42: 116-124.
- Willner P, Towell A, Sampson D, Sophokleous S, Muscat R. (1987) Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology (Berl).* 93(3):358-64.
- Yang Y, Cui Y, Sang K, Dong Y, Ni Z, Ma S, Hu H. (2018) Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature.* 554(7692):317-322.
- Zhornitsky S, Yong VW, Weiss S, Metz LM. (2013) Prolactin in multiple sclerosis. *MultScler.* 19(1):15-23.
- Zurawek D, Faron-Górecka A, Kuśmider M, Kolasa M, Gruca P, Papp M, Dziedzicka-Wasylewska M. (2013) Mesolimbic dopamine D₂ receptor plasticity contributes to stress resilience in rats subjected to chronic mild stress. *Psychopharmacology (Berl).* 227(4):583-93.
- Żurawek D, Kusmider M, **Faron-Gorecka A**, Gruca P, Pabian P, Kolasa M, Solich J, Szafran-Pilch K, Papp M, Dziedzicka-Wasylewska M. (2016) Time-dependent miR-16 serum fluctuations together with reciprocal changes in the expression level of miR-16 in mesocortical circuit contribute to stress resilient phenotype in chronic mild stress - An animal model of depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 26(1):23-36.

3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Swoją pracę naukową w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie rozpoczęłam w 2003 roku, po ukończeniu studiów na Uniwersytecie Jagiellońskim. Studiowanie interdyscyplinarnego kierunku jakim jest fizyka medyczna rozwinęło moje zainteresowania w kierunku zagadnień związanych z funkcjonowaniem mózgu i jego chorobami. Szeroka i bardzo interesująca tematyka badawcza skierowały mnie do Pracowni Farmakologii Biochemicznej PAN, której kierownikiem jest prof. dr hab. M. Dziedzicka-Wasylewska. Pracę w laboratorium rozpoczęłam od krótkiego wolontariatu, przez stanowiska techniczne i asystenta aż do stanowiska adiunkta. Przechodząc przez wszystkie szczeble awansu miałam okazję do zapoznania się z różnymi aspektami pracy naukowej. W Pracowni Farmakologii Biochemicznej pod kierunkiem prof. Dziedzickiej-Wasylewskiej zaznajomiłam się z szeregiem nowoczesnych metod jak wiązanie radioligandów do receptorów (autoradiografia, analiza wiązania, hybrydyzacja *in situ*), analiza ekspresji genów (RT-PCR, Macierze TaqMan), techniki oznaczania białek (Western Blot, ELISA, Luminex), badania *in vitro* (hodowle komórkowe) z wykorzystaniem białek fluorescencyjnych, służące do badań dimeryzacji receptorów oraz badania *en vivo* tego zjawiska, z wykorzystaniem wcześniej wspomnianej techniki ligacji zbliżeniowej, PLA, które umożliwiły mi badania wielu ciekawych zagadnień związanych z mózgiem. Ponadto w swoich badaniach wykorzystuję liczne techniki behawioralne jak test wymuszonego pływania (FST), chroniczny łagodny stres (CMS) czy test przeczutności uwagi (ASST). Wszystkie te techniki służą do modelowania zachowań związanych ze schorzeniami neuropsychiatrycznymi. Stosowanie szerokiego wachlarza metod do badań oddziaływania liganda z receptorami czy fizycznej interakcji receptorów, zaowocowało współpracą m.in. z Zakładem Biochemii Fizycznej UJ, gdzie pod kierunkiem prof. Zygmunta Wasylewskiego zdobyłam szeroką wiedzę na temat zjawiska rezonansowego przeniesienia energii (z ang. *Forster Resonance Energy Transfer*, FRET) i wykorzystania go do zaawansowanych badań mózgu. Jedna z pierwszych publikacji na świecie¹, na temat fizycznego oddziaływania receptorów dopaminowych D1 i D2 powstała właśnie w oparciu o tę współpracę i stała się inspiracją do dalszych wspólnych badań^{2,3,4,5,6}. Prezentowane przeze mnie wyniki prac zostały nagrodzone podczas Warsztatów dla Młodych Naukowców organizowanych przez Europejskie Kolegium Neuropsychofarmakologii (European College of Neuropsychopharmacology; ECNP) w Nicei, a nagrodą był wyjazd i wygłoszenie przez mnie wykładu podczas Kongresu ECNP w Paryżu w 2006r. Moja praca naukowa została również doceniona przez Fundację

¹Dziedzicka-Wasylewska M, **Faron-Górecka A**, Andrecka J, Polit A, Kuśmider M, Wasylewski Z. Fluorescence studies reveal heterodimerization of dopamine D1 and D2 receptors in the plasma membrane. *Biochemistry*. 2006;45(29):8751-9.

² Łukasiewicz S, Błasiak E, **Faron-Górecka A**, Polit A, Tworzydło M, Górecki A, Wasylewski Z, Dziedzicka-Wasylewska M. Fluorescence studies of homooligomerization of adenosine A2A and serotonin 5-HT1A receptors reveal the specificity of receptor interactions in the plasma membrane. *Pharmacol Rep*. 2007;59(4):379-92.

³**Faron-Górecka A**, Górecki A, Kuśmider M, Wasylewski Z, Dziedzicka-Wasylewska M. The role of D1-D2 receptor hetero-dimerization in the mechanism of action of clozapine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(9):682-91.

⁴ Dziedzicka-Wasylewska M, **Faron-Górecka A**, Górecki A, Kuśmider M. Mechanism of action of clozapine in the context of dopamine D1-D2 receptor hetero-dimerization-a working hypothesis. *Pharmacol Rep*. 2008;60(5):581-7. Review.

⁵Grymek K, Łukasiewicz S, **Faron-Górecka A**, Tworzydło M, Polit A, Dziedzicka-Wasylewska M. Role of silent polymorphisms within the dopamine D1 receptor associated with schizophrenia on D1-D2 receptor hetero-dimerization. *Pharmacol Rep*. 2009; 61(6):1024-33.

⁶ Łukasiewicz S, **Faron-Górecka A**, Kędracka-Krok S, Dziedzicka-Wasylewska M. Effect of clozapine on the dimerization of serotonin 5-HT(2A) receptor and its genetic variant 5-HT(2A)H425Y with dopamine D(2) receptor. *Eur J Pharmacol*. 2011;659(2-3):114-23.

na Rzecz Nauki Polskiej, która dwukrotnie przyznała mi stypendium Fundacji dla Młodych Naukowców w programie START (2007r i 2008r).

W obrębie moich zainteresowań badawczych, oprócz zagadnienia związanego z zaangażowaniem neuropeptydów w depresji, istotne miejsce zajmuje właśnie zagadnienie związane z przedmiotem mojej pracy doktorskiej pt. "Rola heterodimeryzacji receptorów dopaminowych D1-D2 w mechanizmie działania leków przeciwpsychotycznych - badania *in vitro*" oraz obecnie prowadzonego przez mnie grantu (OPUS NCN Molekularny mechanizm unikatowego działania kłozapiny w kontekście dimeryzacji receptorów związanych z białkami G). Uważam za ważną część mojej pracy naukowej badanie zjawiska fizycznej interakcji pomiędzy receptorami związanymi z białkami G (GPCR) tzw. **dimeryzacji receptorów** w kontekście działania leków przeciwpsychotycznych. W kontekście tego zasadniczo niedawno opisanego zjawiska wydają się istotne badania leków, które funkcjonują w klinice a mechanizm ich działania nie jest do końca poznany. Nowe możliwości działania tych leków poprzez dimery GPCR mogą stanowić ciekawy aspekt w projektowaniu nowych skuteczniejszych leków. Obecnie na etapie recenzji w Narodowym Centrum Nauki jest projekt badawczy, w którym połączyłam cztery gałęzie badań: **behawioralne** - dające informację o potencjale przeciwdepresyjnym badanych leków (FST) oraz modelujących zaburzenia kognitywne (ASST), badania **biochemiczne** - uwzględniające analizy wiązania radioligandów do różnych typów receptorów, ze szczególnym uwzględnieniem zjawiska heterodimeryzacji GPCR, analizy aktywacji wtórnych przekaźników, **molekularne** - badanie zmiany ekspresji genów za pomocą techniki RT-PCR oraz **bioinformatyczne** - symulacje dynamiki molekularnej, stanowiące dopełnienie analiz biochemicznych. Ponadto angażuję się w realizację projektów naszej Pracowni, gdzie uczestniczę w badaniach nad rolą microRNA w odpowiedzi na stres^{7,8}, w badaniach z użyciem myszy pozbawionych transportera dla noradrenaliny^{9,10,11,12} czy odległych efektów działania leków¹³. Także aktywnie jestem zaangażowana w

⁷ Żurawek D, Kusmider M, **Faron-Górecka A**, Gruca P, Pabian P, Kolasa M, Solich J, Szafran-Pilch K, Papp M, Dziedzicka-Wasylewska M. Time-dependent miR-16 serum fluctuations together with reciprocal changes in the expression level of miR-16 in mesocortical circuit contribute to stress resilient phenotype in chronic mild stress - An animal model of depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(1):23-36.

⁸ Żurawek D, Kusmider M, **Faron-Górecka A**, Gruca P, Pabian P, Solich J, Kolasa M, Papp M, Dziedzicka-Wasylewska M. Reciprocal MicroRNA Expression in Mesocortical Circuit and Its Interplay with Serotonin Transporter Define Resilient Rats in the Chronic Mild Stress. *Mol Neurobiol.* 2016.

⁹ Dziedzicka-Wasylewska M, **Faron-Górecka A**, Kuśmider M, Drozdowska E, Rogóż Z, Siwanowicz J, Caron MG, Bönisch H. Effect of antidepressant drugs in mice lacking the norepinephrine transporter. *Neuropsychopharmacology.* 2006 Nov;31(11):2424-32.

¹⁰ Solich J, **Faron-Górecka A**, Kusmider M, Palach P, Gaska M, Dziedzicka-Wasylewska M. Norepinephrine transporter (NET) knock-out upregulates dopamine and serotonin transporters in the mouse brain. *Neurochem Int.* 2011;59(2):185-91.

¹¹ Solich J, Kolasa M, Kusmider M, Pabian P, **Faron-Górecka A**, Żurawek D, Szafran-Pilch K, Kedracka-Krok S, Jankowska U, Swiderska B, Dziedzicka-Wasylewska M. Life-long norepinephrine transporter (NET) knock-out leads to the increase in the NET mRNA in brain regions rich in norepinephrine terminals. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(8):1099-108.

¹² Solich J, Kolasa M, Kusmider M, **Faron-Górecka A**, Pabian P, Żurawek D, Szafran-Pilch K, Dziedzicka Wasylewska M. Norepinephrine transporter knock-out alters expression of the genes connected with antidepressant drugs action. *Brain Res.* 2015;1594:284-92.

¹³ Kuśmider M, **Faron-Górecka A**, Dziedzicka-Wasylewska M. Delayed effects of antidepressant drugs in rats. *Behav Pharmacol.* 2006 Dec;17(8):641-9.

badania związane z fizyczną interakcją receptorów: DRD2 i 5HT_{1A} przy użyciu techniki ligacji zbliżeniowej^{14,15,16} oraz w badania nad heterodimeryzacją receptorów DRD2 i 5HT_{1A}¹⁷.

W obrębie Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie bardzo chętnie współpracuję z innymi zespołami, wykonując różnego typu analizy biochemiczne. Oprócz badań związanych z zaangażowaniem neuropeptydów w CMS, również jestem współwykonawcą projektów prof. M. Pappa nad wpływem podań domózgowych ligandów receptorów dopaminowych¹⁸ a także obecnie współrealizuję grant z zastosowaniem techniki DBS. W przeciągu kilkunastu lat mojej pracy powstało też kilka wspólnych publikacji z Zakładem Farmakologii Uzależnień pod kierunkiem pani prof. dr hab. M. Filip, w obrębie których wykonywałam głównie analizy z wykorzystaniem techniki hybrydyzacji *in situ* oraz wiązania radioligandów do receptorów^{19,20,21,22,23,24}

Obecnie współpracuję z Zakładem Badań Nowych Leków, gdzie we współpracy z dr A. Potasiewicz wykonuję analizy biochemiczne z zastosowaniem technik hybrydyzacji *in situ*, z dr R. Rygułą z Pracowni Neurobiologii Emocji i Procesów Poznawczych pracujemy nad wspólnym projektem badawczym. Współpracuję również z dr S. Mordalskim z Zakładu Chemii Nowych Leków, który jest aktywnie zaangażowany w realizację mojego nowego projektu związanego z dimeryzacją GPCR i wykonuje symulacje dynamiki molekularnej. Uważam współpracę pomiędzy zakładami za bardzo cenną i kluczową do dalszego rozwoju, gdyż pozwala na szerokie dyskusje oraz poszerzenie wiedzy i horyzontów nie tylko naukowych.

¹⁴ Szafran-Pilch K, **Faron-Górecka A**, Kolasa M, Żurawek D, Szlachta M, Solich J, Kuśmider M, Dziedzicka-Wasylewska M. Antidepressants promote formation of heterocomplexes of dopamine D2 and somatostatin subtype 5 receptors in the mouse striatum. *Brain Res Bull.* 2017;135:92-97.

¹⁵ Szafran K, **Faron-Górecka A**, Kolasa M, Kuśmider M, Solich J, Żurawek D, Dziedzicka-Wasylewska M. Potential role of G protein-coupled receptor (GPCR) heterodimerization in neuropsychiatric disorders: a focus on depression. *Pharmacol Rep.* 2013;65(6):1498-505. Review.

¹⁶ Szafran K, Lukaszewicz S, **Faron-Górecka A**, Kolasa M, Kuśmider M, Solich J, Dziedzicka-Wasylewska M. Antidepressant drugs promote the heterodimerization of the dopamine D2 and somatostatin Sst5 receptors--fluorescence in vitro studies. *Pharmacol Rep.* 2012;64(5):1253-8.

¹⁷ Kolasa M, Solich J, **Faron-Górecka A**, Żurawek D, Pabian P, Łukasiewicz S, Kuśmider M, Szafran-Pilch K, Szlachta M, Dziedzicka-Wasylewska M. Paroxetine and low dose risperidone induce serotonin 5HT_{1A} and dopamine D2 receptor heterodimerization in the mouse prefrontal cortex. *Neuroscience* 2018; doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.03.0004

¹⁸ Papp M, Gruca P, Litwa E, Lason-Tyburkiewicz, Niemczyk M, Tota-Głowczyk K, **Faron-Górecka A**, Kusmider M, Solich J, Szlachta M, Willner P. Effects on brain-derived neurotrophic factor signaling of chronic mild stress, chronic risperidone and acute intracranial dopamine receptor challenges. *Behavioral Pharmacology* 2018

¹⁹ Filip M, **Faron-Górecka A**, Kuśmider M, Gołda A, Frankowska M, Dziedzicka-Wasylewska M. Alterations in BDNF and trkB mRNAs following acute or sensitizing cocaine treatments and withdrawal. *Brain Res.* 2006;1071(1):218-25.

²⁰ Frankowska M, Wydra K, **Faron-Górecka A**, Zaniewska M, Kuśmider M, Dziedzicka-Wasylewska M, Filip M. Neuroadaptive changes in the rat brain GABA(B) receptors after withdrawal from cocaine self-administration. *Eur J Pharmacol.* 2008; 599(1-3):58-64.

²¹ Frankowska M, Wydra K, **Faron-Górecka A**, Zaniewska M, Kuśmider M, Dziedzicka-Wasylewska M, Filip M. Alterations in gamma-aminobutyric acid(B) receptor binding in the rat brain after reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Pharmacol Rep.* 2008; 60(6):834-43

²² Zaniewska M, McCreary AC, Wydra K, **Faron-Górecka A**, Filip M. Context-controlled nicotine-induced changes in the labeling of serotonin (5-HT)_{2A} and 5-HT_{2C} receptors in the rat brain. *Pharmacol Rep.* 2015;67(3):451-9.

²³ Smaga I, Jastrzębska J, Zaniewska M, Bystrowska B, Gawliński D, **Faron-Górecka A**, Broniowska Ż, Miszkiel J, Filip M. Changes in the Brain Endocannabinoid System in Rat Models of Depression. *Neurotox Res.* 2017;31(3):421-435.

²⁴ Smaga I, Zaniewska M, Gawliński D, **Faron-Górecka A**, Szafranski P, Cegła M, Filip M. Changes in the cannabinoid receptors in rats following treatment with antidepressants. *Neurotoxicology.* 2017;63:13-20.

W przeciągu mojej piętnastoletniej pracy w Instytucie byłam aktywnie zaangażowana w realizację **12 grantów naukowych** (2 jako Kierownik Projektu, 3 jako Główny Wykonawca, 7 jako Wykonawca).

4. Działalność dydaktyczna i organizacyjna

W przeciągu mojej pracy w Instytucie Farmakologii PAN miałam przyjemność niejednokrotnie sprawować opiekę naukową nad osobami wizytującymi nasz Instytut. Już na samym początku mojej pracy, sprawowałam opiekę nad dr Salimem Yalcinem Inanem z Cukurova University w Adanie, który odbywał swój pierwszy zagraniczny staż właśnie w naszym Instytucie. Podczas Jego pobytu aktywnie angażowałam się w organizację eksperymentów związanych z badaniem przeciwdepresyjnego potencjału tramadolu. Nasza współpraca polegała m.in. na nauce różnych technik biochemicznych, wspólnym wykonywaniu badań naukowych oraz pisaniu artykułów naukowych. Pobyt dr Inana zaowocował dwiema wspólnymi publikacjami naukowymi^{25,26}. W 2005 roku w ramach nieformalnej współpracy z Uniwersytetem w Bonn sprawowałam opiekę naukową podczas dwutygodniowego pobytu w naszej Pracowni Dr Ralpha Gilsbacha. W trakcie Jego wizyty wykonaliśmy szereg eksperymentów związanych z rolą receptorów alfa adrenergicznych u myszy pozbawionych transportera dla noradrenaliny. Efektem tej współpracy jest wspólna publikacja naukowa²⁷.

Ważnym elementem jest także kontakt z młodymi studentami, którzy również są inspiracją nie tylko do zadawania ale i odpowiadania na różne interesujące pytania. W przeciągu mojej pracy miałam przyjemność opiekować się m.in. dwoma studentami z Wydziału Biologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie podczas odbywania przez nich praktyk studenckich w naszej Pracowni, a także sprawować opiekę naukową podczas wykonywania pracy magisterskiej przez studentkę Wydziału Chemii, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Obecnie w ramach realizacji mojego grantu NCN OPUS 8 jest realizowana praca doktorska pani mgr M. Szlachty p.t. „Molekularny mechanizm działania klozapiny w kontekście zaburzeń poznawczych w schizofrenii”, której jestem promotorem pomocniczym. W ramach realizowania celów badawczych projektu zostały opublikowane dwie prace naukowe^{28,29}, natomiast trzecia jest na etapie recenzji³⁰. Wykonane eksperymenty i zebrane wyniki stanowią podstawę dwóch dalszych manuskryptów naukowych.

²⁵ **Faron-Górecka A**, Kuśmider M, Inan SY, Siwanowicz J, Piwowarczyk T, Dziedzicka-Wasylewska M. Long-term exposure of rats to tramadol alters brain dopamine and alpha 1-adrenoceptor function that may be related to antidepressant potency. *Eur J Pharmacol.* 2004;501(1-3):103-10.

²⁶ **Faron-Górecka A**, Kuśmider M, Inan SY, Siwanowicz J, Dziedzicka-Wasylewska M. Effects of tramadol on alpha2-adrenergic receptors in the rat brain. *Brain Res.*2004; 1016(2):263-7.

²⁷ Gilsbach R, **Faron-Górecka A**, Rogóż Z, Brüß M, Caron MG, Dziedzicka-Wasylewska M, Bönisch H. Norepinephrine transporter knockout-induced up-regulation of brain alpha2A/C-adrenergic receptors. *J Neurochem.* 2006;96(4):1111-20.

²⁸ Szlachta M, Pabian P, Kuśmider M, Solich J, Kolasa M, Żurawek D, Dziedzicka-Wasylewska M, **Faron-Górecka A**. Effect of clozapine on ketamine-induced deficits in attentional set shift task in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2017;234(14):2103-2112.

²⁹ Szlachta M, Kuśmider M, Pabian P, Solich J, Kolasa M, Żurawek D, Dziedzicka-Wasylewska M, **Faron-Górecka A**. Repeated clozapine increases the level of serotonin 5-HT1AR heterodimerization with 5-HT2A or dopamine D2 receptors in the mouse cortex. *Front. Mol. Neurosci.* 2018; doi: 10.3389/fnmol.2018.00040

³⁰ Szlachta M, Kuśmider M, Pabian P, Solich J, Kolasa M, Dziedzicka-Wasylewska M, **Faron-Górecka A**. Clozapine administered repeatedly following pretreatment with ketamine enhances biosynthesis of presynaptic dopamine D2 receptors in the mouse brain. *Neuroscience Letters*, submitted

W obrębie Instytutu wygłosiłam dwa wykłady monograficzne, związane z moimi zainteresowaniami badawczymi. W 2014r wykład p.t. *Nowe triki GPCRs*, w którym przedstawiłam nowe koncepcje działania receptorów związanych z białkami G w oparciu o zjawiska dimeryzacji, zjawiska stroniczego agonizmu i allosterycznej modulacji. W 2018 roku wygłosiłam wykład monograficzny pt. *Neuropeptydy a depresja. Nowe spojrzenie na stare hormony*, w którym przedstawiłam najnowsze doniesienia związane z zaangażowaniem neuropeptydów w patomechanizm stresu i depresji. Ponadto na zaproszenie prof. Kozięca wygłosiłam wykład w ramach XXI Ogólnopolskiego Kongresu Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego w Katowicach na temat: *Rola prolaktyny i somatostatyny w zwierzęcym modelu depresji*.

Bardzo istotnym wydarzeniem są coroczne Zimowe Szkoły Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. W 2011r miałam przyjemność współtworzyć wykład na temat: *Nowe koncepcje działania receptorów związanych z białkami G*, który został także wydany w formie skryptu z XXVIII Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie.

Jestem również współautorem czterech anglojęzycznych rozdziałów książek^{31,32,33,34} które są ściśle związane z moimi zainteresowaniami badawczymi.

Staram się również angażować w popularyzowanie tematyki, którą się zajmuję. Na początku swojej pracy naukowej brałam udział w opracowaniu trzech artykułów popularno-naukowych w czasopiśmie *Wszechświat*^{35,36,37}

W związku z moimi korzeniami naukowymi z przyjemnością wygłosiłam wykład podczas cyklicznych spotkań Koła Naukowego Instytutu Fizyki, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie p.t. *Efekt klozapiny na heterodimeryzację receptorów dopaminowych D1 i D2 – badania in vitro*. Ostatnio również uczestniczyłam w interesującej akcji *Autobus Neurobiologiczny*, organizowanej w ramach grantu przyznanego przez FENS ze środków Dana Foundation. Podczas tej akcji badacze z Instytutu Farmakologii PAN popularyzowali

³¹ **Faron-Górecka A**, Szlachta M, Kolasa M, Solich J, Górecki A, Kuśmider M, Żurawek D, Dziedzicka-Wasylewska M. (2019) Understanding GPCR dimerization. *Methods in Cell Biology*, Elsevier <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2018.08.005>.

³² **Faron-Górecka A**, Szafran-Pilch K. (2016) Prolactin and Somatostatin Responses to Antidepressant Therapy. In: López-Muñoz F., Srinivasan V., de Berardis D., Álamo C., Kato T. (eds) *Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy*. Springer, New Delhi

³³ Żurawek D., **Faron-Górecka A**, Kuśmider M, Solich J, Kolasa M, Szafran-Pilch K, Kmiotek K, Gruca P, Papp M, Dziedzicka-Wasylewska M. (2015) Dopamine D1 and D2 Receptors in Chronic Mild Stress: Analysis of Dynamic Receptor Changes in an Animal Model of Depression Using In Situ Hybridization and Autoradiography. In: Tiberi M. (eds) *Dopamine Receptor Technologies*. *Neuromethods*, vol 96. Humana Press, New York, NY

³⁴ Łukasiewicz S, **Faron-Górecka A**, Dziedzicka-Wasylewska M. (2013) A Biophysical Approach for the Study of Dopamine Receptor Oligomerization. In: Kabbani N. (eds) *Dopamine*. *Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*, vol 964. Humana Press, Totowa, NJ

³⁵ Dziedzicka-Wasylewska M, **Faron-Górecka A**. Geny a choroby mózgu. *Wszechświat*, 2003, t.104 n.1-3; s18-24

³⁶ Dziedzicka-Wasylewska M., Siwanowicz J., **Faron-Górecka A**. Kompleks Tyrezyjasza jako dylemat współczesnej genetyki na przykładzie choroby Huntingtona. *Wszechświat*, 2004; t. 105 n. 1-3 s. 32-39

³⁷ **Faron-Górecka A**, Solich J. Zastosowanie białek fluorescencyjnych w badaniach dimeryzacji receptorów. *Wszechświat*, 2005 t. 106, n.1-3

neurobiologię i wiedzę o mózgu w ramach Tygodnia Mózgu w Krakowie, a ja zaprezentowałam prelekcję pt. *Neuropeptydy a depresja*.

W obrębie Instytutu Farmakologii PAN aktywnie uczestniczę w pracach różnych komisji, m.in. jako członek wewnętrznej komisji Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie do Spraw Inwentaryzacji Zakładów i Pracowni jako oraz członek zespołu przygotowującego Wniosek o Przyznanie Dofinansowania Specjalistycznej Aparatury dla Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie (2017, 2018). Ponadto uczestniczyłam jako członek w pracach wewnętrznej komisji Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie – Quantitas, przyznającej nagrody za publikacje z funduszy KNOW 2013-2017.

W ramach wyjazdów konferencyjnych zawsze staram się promować nasz Instytut i w miarę możliwości zapraszać wybitnych naukowców do odwiedzenia i wygłoszenia wykładu w Instytucie Farmakologii. Podczas konferencji dla Młodych Naukowców w Nicei w 2006 roku nawiązałam nieformalną współpracę z prof. Svenem Ogrenem z Karolinska Institut w Sztokholmie, w wyniku której prof. Ogren przyjął zaproszenie do wygłoszenia wykładu na XXVIII Szkole Zimowej Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. Podczas zjazdu Keystone Symposia w Snowbird w USA udało mi się również nawiązać kontakt z laureatem Nagrody Nobla, prof. Robertem Lefkowitzem, który również przyjął zaproszenie i wygłosił w tym roku wykład w naszym Instytucie.

Obecnie jestem członkiem następujących Towarzystw Naukowych:

Federacji Europejskiego Towarzystwa Badań układu Nerwowego (Federation of European Neuroscience Society; FENS), Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego (PTBUN) oraz Towarzystwa Neuroendokrynologii (PTNE). W latach **2004 – 2009** byłam również członkiem Europejskiego Kolegium Neuropsychofarmakologii (European College of Neuropsychopharmacology; ECNP)

W trakcie swojej pracy naukowej byłam również recenzentem kilku prac naukowych w czasopismach anglojęzycznych ze współczynnikami IF, tj. *Metabolic Brain Disease*, *Translation Neurodegeneration*, *Psychoneuroendocrinology*, *Neuropharmacology*, *Clinical Pharmacokinetics*, *Endocrine*, *BioMed Research International* oraz *Pharmacological Reports*.

5. Podsumowanie całości dorobku naukowego

Pośród wszystkich publikacji (**43 prace oryginalne, 4 prace przeglądowe, 4 rozdziały książki**) wchodzących w mój dorobek naukowy, autorem pierwszym byłam w 12 publikacjach a korespondującym - w 15 pracach. W tabeli zostały podsumowane dane bibliometryczne dorobku naukowego. Ponadto w moim dorobku naukowym znajdują się liczne doniesienia zjazdowe (około 50) a część z nich została opublikowana w czasopismach z IF.

Tabela 1

	Cykl publikacji (osiągnięcie naukowe)			Pozostałe publikacje			Łączny dorobek naukowy		
	Liczba	IF	MNiSW	Liczba	IF	MNiSW	Liczba	IF	MNiSW
Oryginalne	6	17,839	165	37	114,215	866	43	132,054	1031
Przeglądowe	1	2,165	25	3	5,92	50	4	8,085	75
Rozdziały w monografiach anglojęzycznych	-	-	-	3	-	15	3	-	15
Razem	7	20,004	190	43	120,135	946	50	140,139	1121
W tym: dorobek przed doktoratem	-	-	-	14	38,705	219	14	38,705	219
Po doktoracie	7	20,004	190	29	81,430	712	36	101,434	902
Indeks Hirscha							14		
Całkowita liczba cytowań (wg Web of Science) na dzień 30.10.2018							559		
Bez autocytowań							470		

A. Faron-Górecka