



**Instytut Farmakologii
im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk**

AUTOREFERAT

**Konsekwencje wysokotłuszczowej diety matki dla potomstwa
– badania przedkliniczne**

dr n. farm. Irena Smaga-Maślanka

Kraków, 2025

Spis treści

1. Imię i nazwisko	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe.....	3
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.....	3
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)	4
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego	4
4.2. Spis publikacji wchodzących w skład osiągnięcia	4
4.3 Opis wkładu własnego w publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego	5
4.4. Omówienie celu naukowego przedstawionego osiągnięcia naukowego oraz otrzymanych wyników	7
4.4.1. Wprowadzenie.....	7
4.4.2. Wpływ matczynej HFD w okresie ciąży i laktacji na fenotyp depresyjny i mielinizację u potomstwa	9
4.4.3. Inne mechanizmy związane z rozwojem fenotypu depresyjnego indukowanego matczyną HFD w okresie ciąży i laktacji u potomstwa.....	24
4.4.4. Podsumowanie.....	32
4.5. Bibliografia.....	34
5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.....	38
5.1. Aktywność naukowa i najważniejsze osiągnięcia przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora	38
5.1.1. Najważniejsze osiągnięcia przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora.....	41
5.1.2. Podsumowanie dorobku naukowego przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora	41
5.2. Aktywność naukowa po uzyskaniu stopnia naukowego doktora	42
5.2.1. Najważniejsze osiągnięcia po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.....	51
5.2.2. Podsumowanie dorobku naukowego po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.....	52
5.3. Przedstawienie sumarycznego dorobku działalności naukowo-badawczej (2011-2025) (dotyczy wszystkich publikacji).....	53
6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.....	54
6.1. Działalność dydaktyczna	54
6.2. Działalność popularyzacyjna.....	55
6.3. Działalność organizacyjna.....	55
7. Pozostałe informacje	55
7.1. Udział w projektach badawczych.....	55
7.1.1. Kierowanie projektami badawczymi	55

7.1.2. Uczestnictwo w projektach badawczych w charakterze wykonawcy	56
7.2. Udział w konferencjach naukowych i sympozjach o zasięgu krajowym oraz międzynarodowym	56
7.3. Nagrody i wyróżnienia	60
7.4. Współpraca	61
7.5. Staże zagraniczne	61
7.6. Członkostwo	61

1. Imię i nazwisko

Irena Smaga-Maślanka

ORCID: 0000-0002-7783-8181

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

- 28.11.2016 **dr n. farm.**, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków
Opiekun naukowy: Prof. dr hab. Małgorzata Filip
Tytuł pracy: *Rola układu endokannabinoidowego w patogenezie depresji i w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych.*
- 2011 – 2016 **studia doktoranckie**, Nauki Farmaceutyczne, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków
- 30.09.2011 **mgr farmacji**, Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, z wyróżnieniem
Tytuł pracy: *Wpływ jednorazowych i wielokrotnych podań N-acetylocysteiny lub imipraminy u szczurów na wybrane parametry stresu oksydacyjnego.*
- 2006 – 2011 **studia magisterskie**, Farmacja, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków
- 20.09.2010 **mgr analityki medycznej**, Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, z wyróżnieniem
Tytuł pracy: *Efekty jednorazowych i wielokrotnych podań N-acetylocysteiny w zwierzęcych modelach depresji.*
- 2004 – 2010 **studia magisterskie**, Analityka Medyczna, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- 2018 – obecnie **adiunkt**, Zakład Farmakologii Uzależnień, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków
- 2017 – 2019 **asystent (post-doc)**, Zakład Biologii Molekularnej i Genetyki Klinicznej, II Katedra Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków
- 2015 – 2016 **wolontariusz** w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków
- 2013 – 2015 **starszy referent**, Katedra Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

„Konsekwencje wysokotłuszczowej diety matki dla potomstwa – badania przedkliniczne”

4.2. Spis publikacji wchodzących w skład osiągnięcia

Cykl prac:

- I. Gawliński D, Gawlińska K, **Smaga I***. *Maternal High-Fat Diet Modulates Cnr1 Gene Expression in Male Rat Offspring*. Nutrients, 2021, 13(8):2885. Współczynnik wpływu: 6,706; KBN/MNiSW: 140, liczba cytowań = 14.
- II. **Smaga I***. *Understanding the links among maternal diet, myelination, and depression: preclinical and clinical overview*. Cells, 2022, 11(3):540. Współczynnik wpływu: 6; KBN/MNiSW: 140, liczba cytowań = 6.
- III. **Smaga I***, Gawlińska K, Gawliński D, Surówka P, Filip M. *A maternal high-fat diet during pregnancy and lactation disrupts short-term memory functions via altered hippocampal glutamatergic signaling in female rat offspring*. Behavioural Brain Research, 2023, 445:114396. Współczynnik wpływu: 2,6; KBN/MNiSW: 100; liczba cytowań = 3.
- IV. Frankowska M, Surówka P, Gawlińska K, Borczyk M, Korostynski M, Filip M, **Smaga I***. *A maternal high-fat diet during pregnancy and lactation induced depression-like behavior in offspring and myelin-related changes in the rat prefrontal cortex*. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2024, 16:1303718. Współczynnik wpływu: 3,5; KBN/MNiSW: 140, liczba cytowań = 1.
- V. Jastrzębska J, Frankowska M, Wesołowska J, Filip M, **Smaga I***. *Dietary Intervention with Omega-3 Fatty Acids Mitigates Maternal High-Fat Diet-Induced Behavioral and Myelin-Related Alterations in Adult Offspring*. Current Neuropharmacology, 2025, 23(3):329-348. Współczynnik wpływu: 4,8; KBN/MNiSW: 140, liczba cytowań = 0.

***autor korespondencyjny**

Zgodnie z analizą biometryczną łączny współczynnik wpływu cyklu publikacji wynosi **23,606**, a odpowiadająca mu punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (KBN/MNiSW) to **660** punkty.

Badania przedstawione w publikacjach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego finansowano z następujących źródeł:

- „Wpływ wysokotłuszczowej diety matki w okresie ciąży i laktacji na zmiany epigenetyczne w obrębie genu kodującego receptor kannabinoidowy CB1 (CNR1) w mózgu potomstwa.” Narodowe Centrum Nauki, MINIATURA 4, nr umowy:

2020/04/X/NZ7/00049, okres realizacji: 2020 – 2021, charakter udziału habilitantki: kierownik grantu, publikacja **I**.

- „*Wpływ modyfikowanej diety na pamięć i zmiany w neuroprzekaznictwie glutaminergicznym mózgu u szczurów*” Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, badanie statutowe Zakładu Farmakologii Uzależnień, okres realizacji: 2021, charakter udziału habilitantki: główny wykonawca, publikacja **III**.
- „*Wpływ diety bogatej w kwasy tłuszczowe omega-3 na zaburzenia mielinizacji i fenotyp depresyjny indukowany matczyną dietą wysokotłuszczową w ciąży i laktacji u potomstwa.*” Narodowe Centrum Nauki, SONATA 16, nr umowy: 2020/04/X/NZ7/00049, okres realizacji: 2021 – obecnie, charakter udziału habilitantki: kierownik projektu, publikacje **II**, **IV** i **V**.

4.3 Opis wkładu własnego w publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

*I. Gawliński D, Gawlińska K, **Smaga I***. Maternal High-Fat Diet Modulates Cnr1 Gene Expression in Male Rat Offspring. Nutrients, 2021, 13(8):2885.*

W tej publikacji byłam odpowiedzialna za zdobycie finansowania, przygotowanie koncepcji badań, zaprojektowanie eksperymentów, przeprowadzenie badań molekularnych, przeprowadzenie analiz dotyczących badań molekularnych, interpretację uzyskanych wyników, przygotowanie oraz poprawę manuskryptu (w tym opracowanie tabel, wykresów oraz rycin). Informacja o zaangażowaniu każdego ze współautorów została podana w sekcji artykułu „Authors’ contributions”.

*II. **Smaga I***. Understanding the links among maternal diet, myelination, and depression: preclinical and clinical overview. Cells, 2022, 11(3):540.*

W tej jednoautorskiej publikacji byłam odpowiedzialna za całkowity przegląd literatury, opracowanie danych, przygotowanie oraz poprawę manuskryptu (w tym opracowanie tabel i rycin).

*III. **Smaga I***, Gawlińska K, Gawliński D, Surówka P, Filip M. A maternal high-fat diet during pregnancy and lactation disrupts short-term memory functions via altered hippocampal glutamatergic signaling in female rat offspring. Behav Brain Res. 2023, 445:114396.*

W tej publikacji byłam odpowiedzialna za przygotowanie koncepcji badań, zaprojektowanie eksperymentów, przeprowadzenie badań molekularnych, przeprowadzenie analiz dotyczących badań molekularnych, interpretację uzyskanych wyników, przygotowanie oraz poprawę manuskryptu (w tym opracowanie tabel, wykresów oraz rycin). Informacja o zaangażowaniu każdego ze współautorów została podana w sekcji artykułu „Authors’ contributions”.

*IV. Frankowska M, Surówka P, Gawlińska K, Borczyk M, Korostynski M, Filip M, **Smaga I.*** A maternal high-fat diet during pregnancy and lactation induced depression-like behavior in offspring and myelin-related changes in the rat prefrontal cortex. Front. Mol. Neurosci. 2024, 16:1303718.*

W tej publikacji byłam odpowiedzialna za zdobycie finansowania, przygotowanie koncepcji badań, zaprojektowanie eksperymentów, przeprowadzenie badań behawioralnych, molekularnych oraz obrazowania, przeprowadzenie analiz tych badań, interpretację uzyskanych wyników, przygotowanie oraz poprawę manuskryptu (w tym opracowanie tabel, wykresów oraz rycin). Informacja o zaangażowaniu każdego ze współautorów została podana w sekcji artykułu „Authors’ contributions”.

*V. Jastrzębska J, Frankowska M, Wesółowska J, Filip M, **Smaga I.***. Dietary Intervention with Omega-3 Fatty Acids Mitigates Maternal High-Fat Diet-Induced Behavioral and Myelin-Related Alterations in Adult Offspring. Curr Neuroparmacol. 2025, 23(3):329-348.*

W tej publikacji byłam odpowiedzialna za zdobycie finansowania, przygotowanie koncepcji badań, zaprojektowanie eksperymentów, przeprowadzenie badań behawioralnych, molekularnych oraz obrazowania, przeprowadzenie analiz tych badań, interpretację uzyskanych wyników, przygotowanie oraz poprawę manuskryptu (w tym opracowanie tabel, wykresów oraz rycin). Informacja o zaangażowaniu każdego ze współautorów została podana w sekcji artykułu „Authors’ contributions”.

4.4. Omówienie celu naukowego przedstawionego osiągnięcia naukowego oraz otrzymanych wyników

4.4.1. Wprowadzenie

Rozwojowa koncepcja zdrowia i choroby

Na przełomie XX i XXI wieku przedstawiono rozwojową hipotezę zdrowia i choroby (ang. *Developmental Origins of Health and Disease*, DOHaD), która zakłada, że wczesne narażenie na czynniki środowiskowe może przyczyniać się do ryzyka i nasilenia chorób w późniejszym życiu (1). Autorzy tej koncepcji zwrócili uwagę, że skutki sercowo-naczyniowe i metaboliczne niskiej masy urodzeniowej u potomstwa są związane ze złym stanem zdrowia matki. Zauważono, że dzieci urodzone z niską masą ciała miały wyższe ryzyko rozwoju chorób serca, cukrzycy typu 2 i innych zaburzeń metabolicznych w dorosłości. Następnie koncepcja DOHaD została rozszerzona, uwzględniając wpływ niedożywienia i nadmiernego odżywiania, stresu psychospołecznego i traumy, infekcji oraz toksyn w okresie rozwoju, które mają niekorzystny wpływ na potomstwo przez całe życie (2). Przykładowo, zarówno niedożywienie, jak i nadmierne spożycie kalorii przez matkę mogą prowadzić do zaburzeń metabolicznych u dziecka, w tym otyłości, insulinooporności i zespołu metabolicznego. Stres psychospołeczny, taki jak przemoc domowa czy chroniczny stres, może wpływać na rozwój układu nerwowego i hormonalnego płodu, zwiększając ryzyko zaburzeń psychicznych i behawioralnych.

Kluczowe jest zrozumienie, jak zewnętrzne czynniki, w tym styl życia matki w okresie ciąży i laktacji, mogą wpływać na rozwój płodu i dalsze życie potomstwa. Jak wiadomo matczyzna dieta, obok stresu, aktywności fizycznej, używania substancji psychoaktywnych oraz preferencji żywieniowych ma fundamentalne znaczenie dla zdrowia potomstwa (3).

Wpływ diety matki na rozwój zaburzeń mózgu u potomstwa

W ostatnim czasie zaobserwowano wzrost otyłości i popularności zachodniego modelu żywienia, nadmierne odżywianie matek staje się coraz bardziej palącym problemem zdrowia publicznego. Wzrost liczby osób z nadwagą i otyłością jest globalnym problemem zdrowotnym, a niestety, ten problem dotyczy aż 40% kobiet zachodzących w ciążę. Przyczyny często związane są z nadmiernym spożyciem smacznych, wysokokalorycznych posiłków bogatych w cukier i tłuszcz, co często utrzymuje się również w czasie ciąży. W ostatnich latach pojawiły się silne dowody na to, że ekspozycja na dietę wysokotłuszczową (HFD) matki wywołuje zmiany w strukturze, funkcji i rozwoju mózgu u potomstwa, a także może prowadzić do rozwoju chorób metabolicznych, które utrzymują się w dorosłości (4). Matczyzna HFD może przyczynić się do zmian w fizjologii potomstwa już we wczesnym życiu, takich jak zwiększona

masa ciała, zespół metaboliczny, obniżone poziomy leptyny, insulinooporność oraz podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego (5). Co więcej, coraz więcej dowodów wskazuje na związek między nadmiernym odżywianiem matki, a wieloma niekorzystnymi skutkami zdrowotnymi u potomstwa, w tym z chorobami neuropsychiatrycznymi. Badania epidemiologiczne sugerują związek między nadmiernym odżywianiem matki, a zwiększonym ryzykiem i ciężkością zaburzeń ze spektrum autyzmu, zespołu nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD) (6), upośledzenia funkcji poznawczych (7, 8), schizofrenii (9) lub depresji (10-12).

Depresja

Zaburzenia depresyjne należą do najczęstszych i najbardziej wyniszczających zaburzeń psychiatrycznych. W 2019 roku były one drugą najczęstszą przyczyną niepełnosprawności na świecie, dotykając ponad 300 milionów ludzi i wpływając na wszystkie aspekty życia ludzkiego. Depresja charakteryzuje się uczuciem smutku, utratą zainteresowania lub przyjemności, poczuciem winy, samotnością, niską samooceną, zaburzeniami snu lub apetytu, niskim poziomem energii oraz problemami z koncentracją. Chociaż pierwsza teoria dotycząca depresji, która zyskała popularność w latach 60., wiązała to zaburzenie z obniżonym poziomem monoamin w mózgu (13), to obecnie wiadomo, że etiologia depresji jest znacznie bardziej złożona (14, 15). Mimo, iż dobrze zbadano rolę różnych czynników, takich jak stres, infekcje czy geny, przyczyny depresji wciąż nie są w pełni wyjaśnione. Zaburzenia depresyjne coraz częściej dotyczą młodą populację. U nastolatków w wieku 10-19 lat depresja wiąże się z wysokim ryzykiem trwałej niepełnosprawności oraz zwiększonym ryzykiem rozwinięcia się zaburzeń dwubiegunowych, uzależnień i skłonności samobójczych (16). Depresja w wieku młodzieńczym wiąże się także z gorszym stanem zdrowia fizycznego, częstszym korzystaniem z opieki zdrowotnej oraz pogorszeniem zdolności do pracy. Depresja pojawiająca się we wczesnym okresie życia często utrzymuje się w dorosłości, a także współwystępuje z innymi zaburzeniami psychicznymi. W ciągu ostatniej dekady badania sugerują, że dieta może odgrywać istotną rolę w etiologii, ale też w leczeniu i zapobieganiu depresji. Badania epidemiologiczne wskazują, że dieta niezdrowa, oparta na zachodnim stylu żywienia (dieta typu „*Western*”), jest związana z większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychicznych (17, 18), podczas gdy zdrowa dieta wiąże się z lepszym zdrowiem psychicznym (19). Niemniej jednak, wciąż niewiele wiadomo na temat potencjalnego wpływu otyłości matki na ryzyko zachowań depresyjnych u potomstwa.

Biorąc pod uwagę rosnący globalny problem otyłości oraz niezdrowych nawyków żywieniowych, w ramach cyklu habilitacyjnego podjęłam próbę zbadania **wpływu zmodyfikowanej diety matki na zdrowie neuropsychiatryczne przyszłych pokoleń**. Chciałam zbadać, w jaki sposób dieta wysokotłuszczowa matki w czasie ciąży i laktacji może wpływać na rozwój mózgu i predysponować potomstwo do **zaburzeń depresyjnych**. Moim celem było lepsze zrozumienie **mechanizmów** leżących u podstaw tych procesów, co może przyczynić się do opracowania skuteczniejszych **strategii prewencyjnych i terapeutycznych**.

4.4.2. Wpływ matczynej HFD w okresie ciąży i laktacji na fenotyp depresyjny i mielinizację u potomstwa

4.4.2.1. Wstęp

Mielina – struktura i funkcja

Mielina to struktura bogata w lipidy, tworzona przez komórki glejowe, czyli oligodendrocyty w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz komórki Schwanna w obwodowym układzie nerwowym. Osłonka mielinowa składa się z dwóch głównych elementów: (i) ciasno upakowanych, spiralnych warstw błon dojrzałych oligodendrocytów, które są pozbawione cytoplazmy i nazywane są mieliną zwartą, oraz (ii) regionów niezwartych, cytoplazmatycznych, łączących ciało komórki oligodendrocyta z osłonką aksonalną i przewężeniami Ranviera. W przeciwieństwie do innych błon biologicznych, zwarta mieliną składa się głównie z lipidów (70–80%) oraz jest bogata w białka (20–30%) (20). Mielina to kompaktowa, wielowarstwowa i wysoce zorganizowana struktura, która izoluje aksony komórek nerwowych i ułatwia przewodzenie sygnałów na większe odległości, co jest ewolucyjną adaptacją do zwiększającego się rozmiaru ciała zwierząt. Nieciągła struktura osłonki mielinowej pozwala na przewodzenie skokowe, w którym potencjał czynnościowy „przeskakuje” z jednego przewężenia Ranviera na dłuższy, mielinizowany odcinek aksonu. Następnie ten sygnał elektryczny wywołuje uwolnienie neuroprzekaźników z neuronów pobudzających i hamujących, które wiążą się z receptorami na sąsiednich komórkach postsynaptycznych w synapsach (21). Oprócz zwiększenia prędkości przewodzenia potencjału czynnościowego, mieliną pełni szereg krytycznych funkcji w układzie nerwowym, w tym mechaniczne zabezpieczenie aksonu, izolację sygnału elektrycznego, wspieranie wzrostu aksonalnego, metabolizmu, integralności i przetrwania komórek nerwowych. Mielina odgrywa także rolę w regulacji neurotransmisji, funkcjonowaniu obwodów neuronalnych oraz plastyczności synaptycznej.

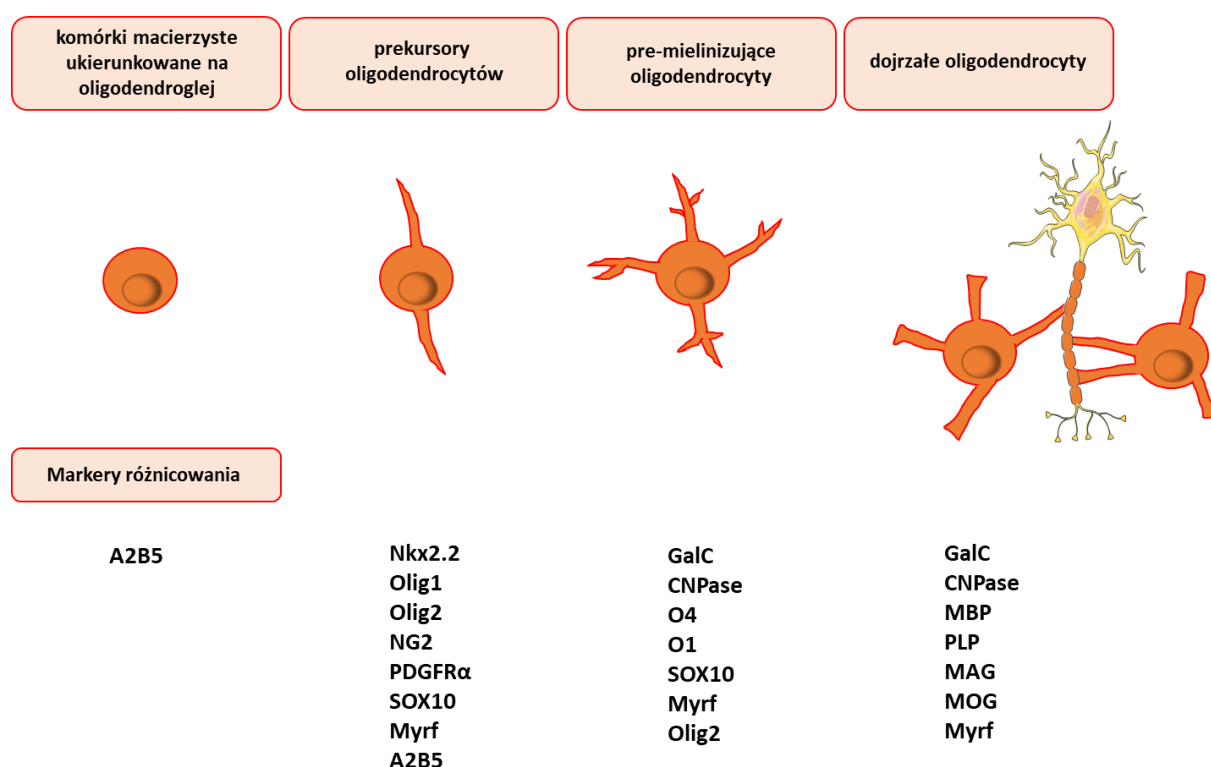
Różnicowanie, dojrzewanie i mielinizacja oligodendrocytów

Oligodendrocyty pochodzą z wysoce migrujących i proliferujących progenitorów, które pojawiają się w rozwijającym się układzie nerwowym od około połowy ciąży. Podczas rozwoju oligodendrocyty przechodzą wieloetapowy proces dojrzewania, aby uzyskać zdolność do mielinizacji. Większość progenitorów oligodendrocytów różnicuje się w dojrzałe oligodendrocyty, choć niewielka ich liczba pozostaje i przekształca się w dorosłe progenitory oligodendrocytów (22). Dojrzewanie oligodendrocytów jest charakteryzowane przez szereg markerów, których ekspresja jest specyficzna dla poszczególnych etapów tego procesu (*Rycina 1*). Zdolność do mielinizacji jest związana z aktywacją genów kodujących specyficzne białka i składniki lipidowe. Większość oligodendrocytów rozwija się w okresie embriogenezy i we wczesnym życiu postnatalnym z ograniczonych okołokomorowych regionów zarodkowych. Podczas procesu dojrzewania, oligodendrocyty przechodzą przez różne etapy, od preoligodendrocytów, przez oligodendrocyty premyelinizujące, aż do w pełni uformowanych oligodendrocytów mielinizujących. Dojrzałe oligodendrocyty, jak i utworzone przez nie osłonki mielinowe, można rozpoznać po charakterystycznych markerach, które świadczą o ich roli w syntezie i utrzymaniu mieliny. Osłonki mielinowe różnią się pod względem wzoru i pokrycia, co wynika z faktu, że oligodendrocyty mogą tworzyć różną liczbę osłonek mielinowych o różnych długościach i grubościach (szczegółowe informacje przedstawione w publikacji pt. „*Understanding the links among maternal diet, myelination, and depression: preclinical and clinical overview*” (Smaga, 2022)).

U ludzi mielinizacja rozpoczyna się na początku trzeciego trymestru ciąży, jednak jej szczyt przypada głównie na pierwsze dwa lata po urodzeniu. Proces ten jest w większości zakończony w wieku 5 lat, choć w niektórych obszarach, takich jak kora czołowa, trwa aż do wczesnej dorosłości. Mielinizacja odbywa się według ustalonego wzoru: zaczyna się od pnia mózgu, następnie obejmuje mózdzek, a na końcu korę mózgową (23).

Po zakończeniu mielinizacji w mózgu dorosłych pozostaje duży rezerwuuar progenitorów oligodendrocytów, które odgrywają istotną rolę w aktywności neuronalnej. Komórki te są w kontakcie fizycznym z neuronami i mają bezpośrednie połączenia z neuronami glutaminergicznymi i GABAergicznymi, które regulują ich proliferację. W pierwszych tygodniach życia komórki prekursorowe NG2⁺ (ang. *neuron/glial antigen 2*; NG2) zwiększają częstotliwość i amplitudę glutaminergicznych sygnałów, natomiast transmisja między interneuronami GABAergicznymi a komórkami NG2⁺ zmniejsza się wraz z rozwojem. Glutaminergiczne receptory dla kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (AMPA) w komórkach linii oligodendrocytów wspierają ich rozwój

i mielinizację podczas rozwoju postnatalnego. Zwiększona zdolność receptorów AMPA do przepuszczania jonów wapnia, związana ze zmianą składu aminokwasowego podjednostki GluA2, wspomaga proliferację progenitorów oligodendrocytów, ale zmniejsza liczbę dojrzałych oligodendrocytów. Ponadto, progenitory oligodendrocytów posiadają receptory dla innych neuromodulatorów, takich jak ATP, acetylocholina, histamina, noradrenalina, serotonina i dopamina, co sugeruje, że oligodendroglej może reagować na liczne sygnały zależne od aktywności neuronalnej.



Rycina 1. Różnicowanie, dojrzewanie i mielinizacja oligodendrocytów. Dojrzewanie oligodendrocytów jest charakteryzowane przez kilka nakładających się markerów, których ekspresja jest specyficzna dla poszczególnych etapów dojrzewania. Komórki macierzyste ukierunkowane na oligodendroglej prezentują na swojej powierzchni marker A2B5. Progenitory oligodendrocytów wyrażają NK2 homeobox 2 (Nkx2.2), czynniki transkrypcyjne oligodendrocytów 1 i 2 (ang. *oligodendrocyte transcription factor 1 and 2*; Olig1/Olig2) (jądrowe lub cytoplazmatyczne), proteoglikany siarczanu chondroityny reprezentowane przez antygen neuron/glej 2 (ang. *neuron/glia antigen 2*; NG2), receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor receptor*; PDGFR), czynnik transkrypcyjny SOX10 oraz czynnik regulujący mielinizację (ang. *myelin regulatory factor*; Myrf). Następnie, oligodendrocyty premielinizujące wyrażają wewnątrzkomórkowo 2',3'-cykliczną nukleotydową 3'-fosfodiesterazę (ang. *2',3'-cyclic nucleotide-3'-phosphodiesterase*; CNPase) i galaktocerebrozydazę (ang. *galactosylceramidase*; GalC). Na końcu, dojrzałe oligodendrocyty mogą być rozpoznawane po następujących markerach: białko zasadowe mieliny (ang. *myelin basic protein*; MBP), proteolipidowe białko mieliny (ang. *proteolipid protein*; PLP), glikoproteina związana z mieliną (ang. *myelin-associated glycoprotein*; MAG) oraz mielinowa glikoproteina oligodendrocytów (ang. *myelin oligodendrocyte glycoprotein*; MOG) (przetłumaczona z pracy oryginalnej na język polski (24)).

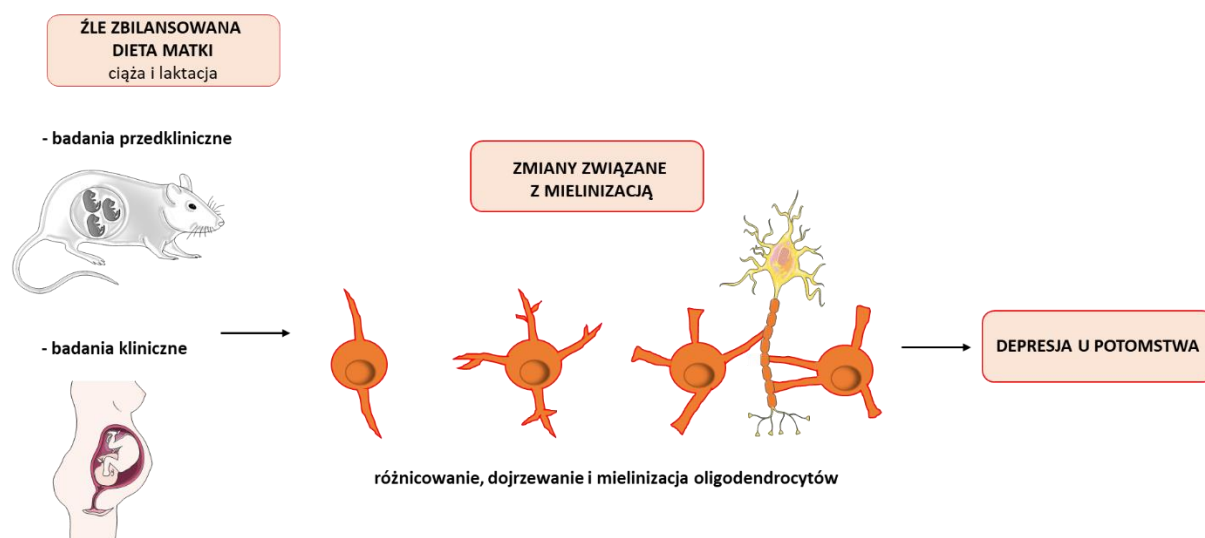
Podsumowując, **mielina i komórki linii oligodendrocytów, poprzez różnorodne wpływy na procesy komórkowe, mogą pełnić kluczową rolę w łączeniu wcześniej proponowanych teorii depresji i odgrywać istotną rolę w patogenezie tej choroby.** Należy podkreślić, że tkanka nerwowa noworodków jest wyjątkowo wrażliwa na zaburzenia homeostazy, które mogą być wywołane przez różne czynniki, w tym dietę matki w okresie ciąży i laktacji. W okresie okołoporodowym, kiedy zachodzą intensywne procesy neurogenezy i gliogenezy, powstaje duża liczba progenitorów neuronalnych, które odgrywają kluczową rolę w rozwoju OUN. Nowo powstałe neuroblasty różnicują się w motoneurony, neurony sensoryczne, odpowiedzialne za funkcje behawioralne i poznawcze, oraz interneurony, które pośredniczą w interakcjach między tymi komórkami. Jakiegokolwiek zaburzenia w tych kluczowych procesach, które odpowiadają za przetwarzanie i przekazywanie sygnałów w układzie nerwowym, mogą prowadzić do poważnych zaburzeń neurologicznych, takich jak depresja. Wczesne procesy rozwojowe w obszarach przedczołowych mózgu są szczególnie podatne na zakłócenia, które, mimo istnienia mechanizmów kompensacyjnych, mogą skutkować nieprawidłowym funkcjonowaniem, a w konsekwencji prowadzić do zaburzeń poznawczych. W ostatnich badaniach wykazano, że zarówno genetyczne, jak i środowiskowe czynniki ryzyka mogą oddziaływać na rozwój molekularny i komórkowy kory przedczołowej. W związku z tym istnieje pilna potrzeba zrozumienia, jakie kluczowe wydarzenia rozwojowe, w tym dieta matki w czasie ciąży i laktacji, wpływają na dojrzewanie kory przedczołowej oraz jakie mają one konsekwencje dla zmian behawioralnych u potomstwa w ciągu całego życia.

4.4.2.2. Zrozumienie powiązania matczynej diety, mielinizacji i depresji

Praca przeglądowa pod tytułem **"Understanding the links among maternal diet, myelination, and depression: preclinical and clinical overview"** (Smaga, 2022) stanowi część cyklu publikacji habilitacyjnych poświęconych badaniom nad wpływem diety matki na rozwój neurologiczny potomstwa, w tym na procesy mielinizacji oraz ich związek z występowaniem depresji (24). Praca ta stanowi kompleksowe opracowanie aktualnego stanu wiedzy na temat roli procesów mielinizacji w patogenezie depresji, jednocześnie szczegółowo analizując zależności między niedożywieniem matki, zaburzeniami mielinizacji, a rozwojem depresji. W publikacji przedstawiłam wyniki zarówno badań przedklinicznych, jak i klinicznych, co umożliwia uzyskanie pełniejszego obrazu złożoności tych procesów (Rycina 2).

Jednym z kluczowych aspektów poruszanych przeze mnie w tej pracy jest mechanizm molekularny, za pomocą którego dieta matki może wpływać na rozwój mózgu potomstwa, zwłaszcza na mielinizację, która jest kluczowa dla prawidłowego funkcjonowania układu

nerwowego. Szczegółowo omówiłam, w jaki sposób zaburzenia w tym procesie mogą prowadzić do długotrwałych konsekwencji, takich jak zwiększone ryzyko rozwoju depresji. Wyniki badań sugerują, że zmiany w mielinizacji mogą stanowić centralny element łączący różne teorie dotyczące patogenezy depresji, co oznacza, że zaburzenia mielinizacyjne mogą być nie tylko konsekwencją, ale także potencjalnym czynnikiem wywołującym depresję.



Rycina 2. Streszczenie graficzne (przetłumaczone z pracy oryginalnej na język polski (24)).

Publikacja ta nie ogranicza się jedynie do przeglądu istniejących badań, ale wskazuje również na nowe kierunki badań w obszarze depresji. Zwróciłam uwagę na potrzebę bardziej kompleksowego podejścia do zrozumienia molekularnych determinantów związanych z mielinizacją, które mogą odgrywać kluczową rolę w rozwoju tej choroby. Zidentyfikowanie tych czynników może przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmów leżących u podstaw depresji oraz otworzyć nowe możliwości terapeutyczne. Praca ta stanowi kompleksową analizę wpływu czynników środowiskowych, takich jak dieta, na rozwój mózgu i powstawanie zaburzeń psychicznych. Jednocześnie podkreśla konieczność zbadania mechanizmów molekularnych, które mogłyby wyjaśnić te zależności, co stało się podstawą do dalszych badań prowadzonych przeze mnie w kolejnych etapach pracy naukowej.

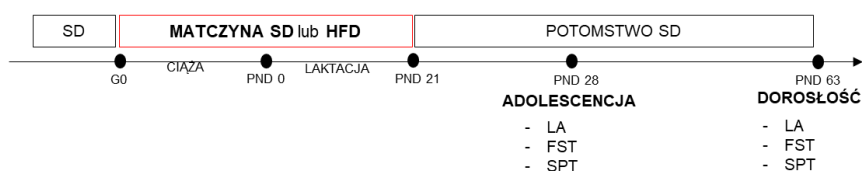
4.4.2.3. Badanie zmian związanych z procesem mielinizacji u potomstwa

4.4.2.3.1. Cel

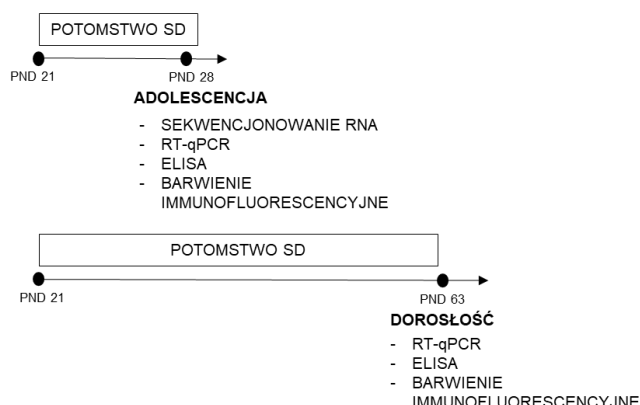
Na podstawie wzajemnych powiązań między dietą matki, procesami mielinizacji, a depresją, w kolejnej pracy cyklu habilitacyjnego pt. **„A maternal high-fat diet during pregnancy and lactation induced depression-like behavior in offspring and myelin-related changes in the rat prefrontal cortex”** (Frankowska i wsp., 2024) postanowiłam zbadać wpływ matczynej HFD podczas ciąży i laktacji na fenotyp przypominający depresję u potomstwa w okresie

dojrzewania oraz w dorosłości (25). Następnie skupiłam się na zbadaniu, jak dieta matki programuje procesy mielinizacji (na poziomie mRNA, białek oraz barwienia immunofluorescencyjnego) w strukturach mózgu zaangażowanych w patogenezę depresji – korze przedczołowej oraz hipokampie – u dorastających szczurów, których matki były karmione HFD, jak również przeanalizowałam, czy zaburzenia w mielinizacji mogą utrzymywać się u dorosłego potomstwa (*Rycina 3*). Kora przedczołowa oraz hipokamp odgrywają kluczową rolę w regulacji zachowań emocjonalnych i funkcji poznawczych, przy czym kora przedczołowa jest kluczowa dla funkcji wykonawczych, a hipokamp jest centralny dla pamięci i reakcji na stres. Oba te regiony są szczególnie wrażliwe na wpływy środowiskowe, w tym na czynniki dietetyczne, podczas rozwoju.

- BEHAVIORALNE ANALIZY:



- MOLEKULARNE ANALIZY:



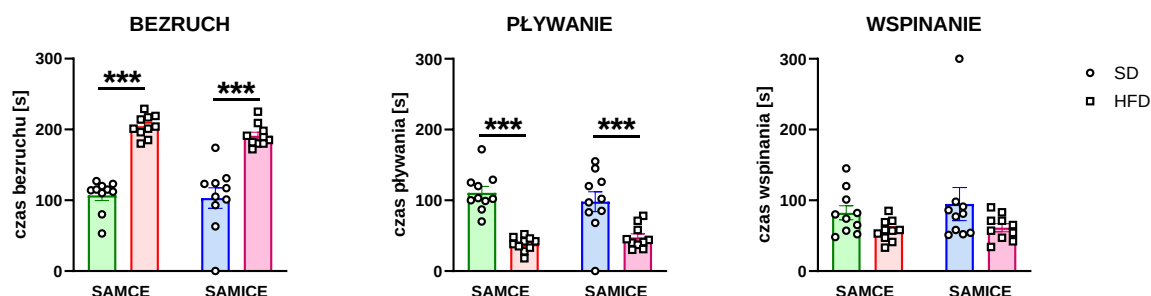
Rycina 3. Schemat eksperymentu. Samice były karmione standardową dietą (SD) lub dietą wysokotłuszczową (HFD) podczas ciąży i laktacji [od 1 dnia ciąży (G) 0 do 21 dnia po urodzeniu (PND 21)]. Dorastające i dorosłe potomstwo męskie i żeńskie było poddawane testom behawioralnym. Osobne grupy zwierząt miały izolowaną korę przedczołową i hipokamp w 28 dniu po urodzeniu (PND 28) w celu przeprowadzenia profilowania ekspresji genów, analizy poziomu mRNA i białek, natomiast w 63 dniu po urodzeniu (PND 63) analizowano trwałość obserwowanych zmian. Perfundowane mózgi dorastającego i dorosłego potomstwa były poddawane barwieniu immunofluorescencyjnemu. FST – test wymuszonego pływania; LA – aktywność lokomotoryczna; SPT – test preferencji sacharozy (tłumaczony na język polski (25)).

4.4.2.3.2. Wyniki

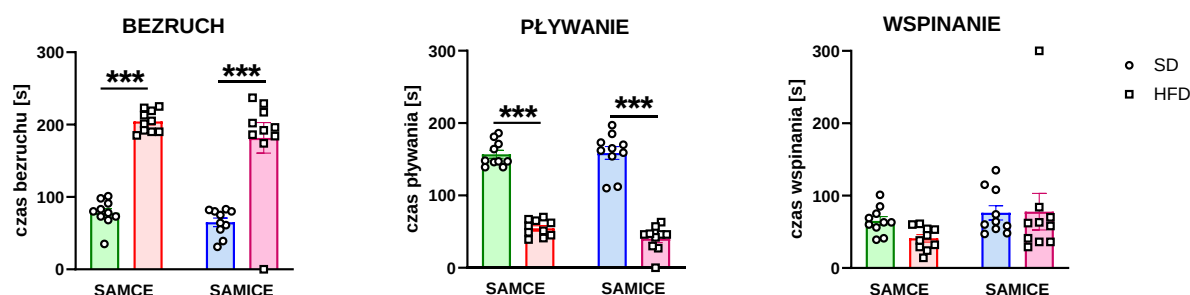
Badania potwierdzają, że ekspozycja na matczyną HFD w czasie ciąży i laktacji może skutkować rozwojem zaburzeń neuropsychiatrycznych u potomstwa. I tak, zaobserwowano zwiększony czas bezruchu i skrócony czas pływania w teście wymuszonego pływania

u dorastającego i dorosłego potomstwa matek karmionych HFD w czasie ciąży i laktacji (Rycina 4), bez wpływu na spontaniczną aktywność lokomotoryczną, co wskazuje na rozwój fenotypu przypominającego depresję u tego potomstwa. Ponadto, zmniejszona preferencja spożywania roztworu sacharozy u dorosłych samic po ekspozycji na matczyną HFD może wskazywać na możliwość wystąpienia anhedonii u tych zwierząt, będącej typowym objawem depresji (25).

a)



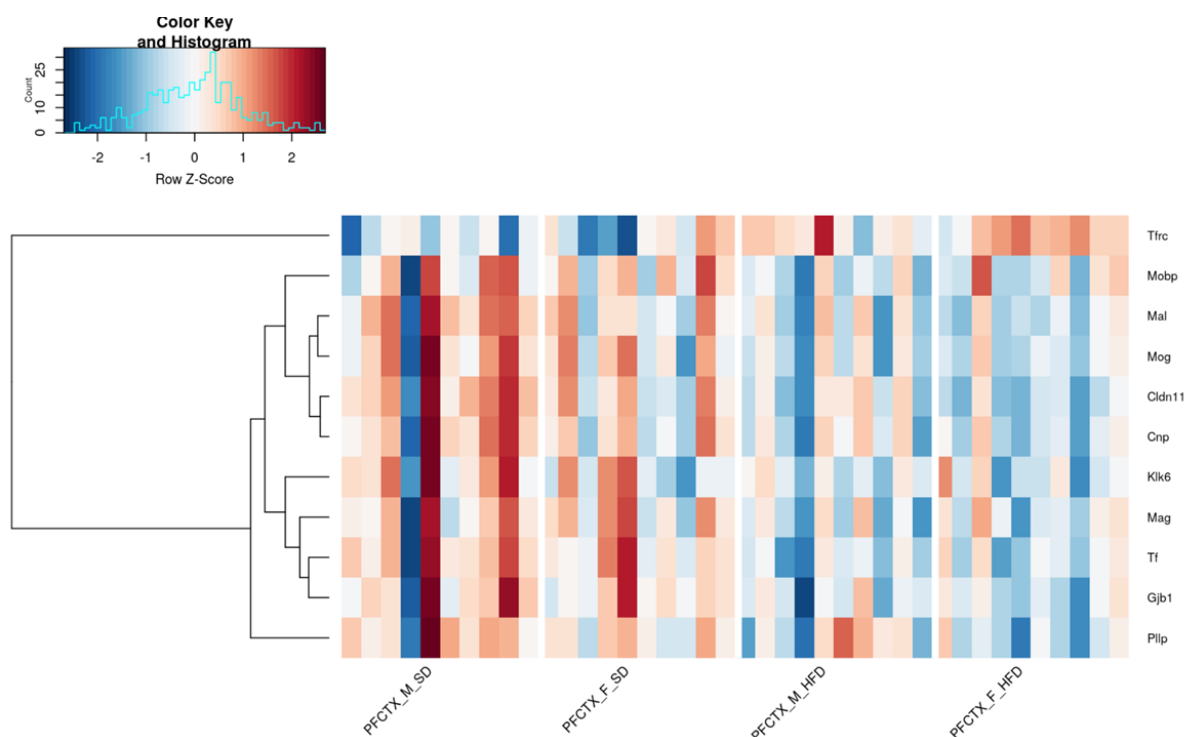
b)



Rycina 4. Wpływ matczynej diety wysokotłuszczowej (HFD) podczas ciąży i laktacji na zachowania depresyjne w teście wymuszonego pływania u (a) młodego oraz (b) dorosłego potomstwa (samce i samice). Dane dotyczą czasu bezruchu (immobility), pływania (swimming) i wspinania się (climbing) w teście wymuszonego pływania. Dane przedstawiono jako średnia $\pm$ SEM z wykresami wartości indywidualnych. N=10 szczurów/grupa. *** $p < 0,001$ vs. dieta standardowa (SD) (przetłumaczona na język polski (25)).

Analiza ekspresji genów w korze przedczołowej dorastających szczurów wskazała zmienioną ekspresję 11 genów związanych z mielinizacją pod wpływem zmodyfikowanej diety matki (Rycina 5). Co ciekawe, matczyna HFD nie wpływała na ekspresję tych genów w hipokampie, co sugeruje, że zmiany związane z mielinizacją są specyficzne dla konkretnego obszaru mózgu, a kora przedczołowa jest bardziej wrażliwa na te zmiany. Zmniejszenie mielinizacji w korze przedczołowej może być związane z zaburzeniami funkcji wykonawczych i regulacji emocji, co często obserwuje się u osób z depresją. Badania neuroobrazowe

potwierdzają obniżony poziom mieliny w bocznej korze przedczołowej u pacjentów z depresją, zwłaszcza z większą liczbą epizodów depresyjnych (26).



Rycina 5. Mapa cieplna wybranych genów związanych z mielinizacją regulowanych przez dietę w korze przedczołowej (FDR < 0,1). Obfitość transkryptów genów jest przedstawiona jako z-score; kolory czerwone wskazują na wyższe poziomy, a kolory niebieskie na niższe (25).

Walidacja poziomów mRNA potwierdziła zmniejszone poziomy genów kodujących białko mieliny oligodendrocytów (ang. *myelin oligodendrocyte glycoprotein*; *Mog*), białko związane z mieliną (ang. *myelin and lymphocyte protein*; *Mal*), glikoproteinę związaną z mieliną (ang. *myelin-associated glycoprotein*; *Mag*), białko zasadowe mieliny oligodendrocytów (ang. *myelin-associated oligodendrocytic basic protein*; *Mobp*), fosfodiesterazę cykliczną nukleotydów (ang. *2',3'-cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase*; *Cnp*), kalikreinę 6 (ang. *kallikrein-related peptidase 6*; *Klk6*), kładynę 11 (ang. *claudin 11*; *Cldn11*), koneksynę 32 (ang. *gap junction beta-1 protein*; *Gjb1*) oraz transferynę (ang. *transferrin*; *Tf*). Jednocześnie wykazano zwiększone poziomy mRNA receptora transferyny 1 (ang. *transferrin receptor protein 1*; *Tfrc*) u dorastających samców potomstwa po ekspozycji na matczyną HFD w czasie ciąży i laktacji. Te zmiany w ekspresji genów miały funkcjonalne konsekwencje, co było widoczne w obniżonym poziomie białek związanych z mielinizacją w korze przedczołowej. U dorastających samic zaobserwowano podobne zmiany w poziomach mRNA w tej strukturze. Co ciekawe dla wielu genów/białek związanych z mielinizacją efekt ten był trwały, utrzymywał się także w dorosłości. U dorosłych samców poziomy MOG, MAL, CNPazy, kallikreiny 6 oraz

transferryny (mRNA i białko), a u samic MOG i kallikreiny 6 (mRNA i białko), były obniżone w 63. dniu życia po ekspozycji matek na HFD podczas ciąży i laktacji. Dodatkowo zmiany związane z mieliną w korze przedczołowej potomstwa po ekspozycji na matczyną HFD były związane również ze zmniejszoną liczbą niedojrzałych i dojrzałych oligodendrocytów w korze przedlimbicznej, infralimbicznej i zakręcie obręczy szczególnie u dorosłego potomstwa.

Redukcja genów i białek związanych z mieliną w korze przedczołowej potomstwa po ekspozycji na matczyną HFD może być związana z wpływem diety na ogólny stan metaboliczny i procesy neurorozwojowe. Dane wskazują, iż ekspozycja na tę dietę wiąże się z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak otyłość i cukrzyca, co może prowadzić do ogólnego stanu zapalnego, który zakłóca normalne procesy mielinizacji. Warto zauważyć, że obserwowane przeze mnie poziomy mRNA genu *Mog* były obniżone w korze przedczołowej zarówno u samców, jak i samic dorastającego potomstwa po ekspozycji na matczyną HFD, a ta redukcja utrzymywała się aż do dorosłości. Zaobserwowałam również równoległy spadek funkcjonalnych poziomów białka MOG w tej strukturze. MOG, głównie zlokalizowane w najbardziej zewnętrznej warstwie osłonki mielinowej, odgrywa kluczową rolę w stabilizacji mieliny oraz w interakcjach z układem immunologicznym. Mimo, że podstawowa rola MOG wiąże się z mieliną i układem immunologicznym, istnieje niewiele badań badających bezpośredni związek między MOG, a depresją. Reakcje autoimmunologiczne przeciwko MOG są związane z chorobami demielinizacyjnymi, takimi jak stwardnienie rozsiane, które jest skorelowane ze zwiększonym ryzykiem depresji (27). Obserwowane zmiany molekularne mogą więc odgrywać kluczową rolę w rozwoju fenotypu przypominającego depresję u potomstwa wywołanego zmodyfikowaną dietą matki w czasie ciąży i laktacji, sugerując potencjalny związek między zaburzeniami mielinizacji a depresją. Zaobserwowałam, że redukcja poziomów mRNA i białek dla CNPazy, MAG, MOBP, MAL i transferryny występowała wyłącznie u samców, co podkreśla różnice płciowe w modulacji ekspresji genów związanych z mielinizacją pod wpływem diety matki. Te białka odgrywają kluczową rolę w stabilizacji mieliny, a ich zaburzenia mogą prowadzić do deficytów behawioralnych. Co więcej, obniżona ekspresja tych genów została również stwierdzona u pacjentów cierpiących na depresję, co wskazuje na potencjalne powiązanie między tymi zmianami a patogenezą zaburzeń psychicznych (28).

W przeprowadzonym badaniu zaobserwowałam również obniżone poziomy kallikreiny 6 po ekspozycji na matczyną HFD zarówno u dorastających samców (zarówno na poziomie mRNA, jak i białka), jak i samic (na poziomie mRNA). Ta redukcja utrzymywała się na poziomie genu i białka aż do dorosłości u obu płci. Kallikreina 6, syntetyzowana przez dojrzałe

oligodendrocyty w OUN, odgrywa znaczącą rolę w regulacji białek mieliny, co może wpływać na zmiany w środowisku mieliny. Co ciekawe, zmniejszona ekspresja genu *KLK6* została również zaobserwowana w korze przedczołowej pacjentów z depresją (29), co sugeruje możliwy związek tego enzymu z tą chorobą. Te obserwacje wskazują na potencjalną rolę kallikreiny 6 w zachowaniach przypominających depresję u potomstwa.

Zmiany związane z mieliną w korze przedczołowej potomstwa po ekspozycji na HFD matki były powiązane ze zmienioną liczbą oligodendrocytów na różnym etapie rozwoju. Zmiany te były bardziej wyraźne u starszych zwierząt, gdzie w prawie wszystkich badanych obszarach mózgu liczba prekursorów i dojrzałych oligodendrocytów zmniejszyła się po ekspozycji na dietę matki. Dane literaturowe wskazują, iż dieta matki wpływa na aktywację astrocytów i mikrogleju może wywoływać kaskadę neurozapalnych reakcji, które zakłócają procesy mielinizacji i rozwój synaps u potomstwa. Istnieją przesłanki, że zmiany w mielinizacji wywołane dietą matki mogą wiązać się z redukcją liczby niedojrzałych i dojrzałych oligodendrocytów w korze przedczołowej w późniejszym życiu. Takie zmiany mogą zaburzać łączność neuronów i funkcjonowanie mózgu, co w konsekwencji może prowadzić do różnych zaburzeń behawioralnych u potomstwa.

4.4.2.3.3. Podsumowanie

1. Matczyna HFD podczas ciąży i laktacji wywołuje zachowania przypominające depresję u dorastającego i dorosłego potomstwa.
2. Matczyna HFD podczas ciąży i laktacji zmieniła ekspresję 11 genów związanych z mielinizacją w korze przedczołowej u dorastającego potomstwa.
3. Redukcja MOG, MAL, CNPazy, kallikreiny 6 i transferyny na poziomie genów i białek u potomstwa męskiego utrzymuje się nawet w dorosłości po ekspozycji na matczyną HFD podczas ciąży i laktacji.
4. Redukcja poziomów mRNA *Mog*, *Mal*, *Klk6* i *Tf* oraz wzrost ekspresji *Tfrc* zaobserwowano u dorastającego i dorosłego potomstwa żeńskiego po ekspozycji na matczyną HFD, natomiast zmniejszony poziom białka MOG i kallikreiny 6 obserwowano u dorosłych samic.
5. Matczyna HFD indukuje długotrwałe zmniejszenie liczby niedojrzałych i dojrzałych oligodendrocytów w wielu obszarach kory przedczołowej dorosłego potomstwa.

4.4.2.3.4. Wnioski

Uzyskane przeze mnie wyniki wskazują na liczne zmiany związane z mieliną w mózgu potomstwa po ekspozycji na matczyną HFD w czasie ciąży i laktacji. Obniżenie transkrypcji genów związanych z rozwojem oligodendrocytów i strukturalnymi składnikami mieliny, wynikające z takiej diety, sugeruje, że jednym z efektów wywołanych przez dietę może być nieprawidłowa mielinizacja w mózgu potomstwa. Obserwowany u potomstwa fenotyp przypominający depresję może być powiązany z deregulacją kilku kluczowych genów i białek w korze przedczołowej, takich jak MOG, MAL, CNPase, kallikreina 6 i transferyna u samców oraz MOG i kallikreina 6 u samic, co utrzymuje się nawet w dorosłości. Należy podkreślić, że HFD matki wiąże się również z długotrwałymi zmianami w procesie dojrzewania oligodendrocytów, takimi jak redukcja liczby niedojrzałych i dojrzałych oligodendrocytów w korze przedczołowej dorosłego potomstwa. Zmiany te mogą wpływać na funkcjonowanie mieliny, potencjalnie prowadząc do rozwoju różnych zaburzeń psychiatrycznych, w tym depresji. Moje badania po raz pierwszy wskazują na zaangażowanie białek związanych z mieliną w etiologię zachowań depresyjnych, szczególnie w kontekście ekspozycji na zmodyfikowaną dietę matki.

4.4.2.4. *Interwencja dietetyczna w celu odwrócenia fenotypu depresyjnego u potomstwa indukowanego matczyną HFD w czasie ciąży i laktacji*

4.4.2.4.1. Wstęp

Kwasy tłuszczowe omega-3 – ich rola w remodelingu mieliny i depresji.

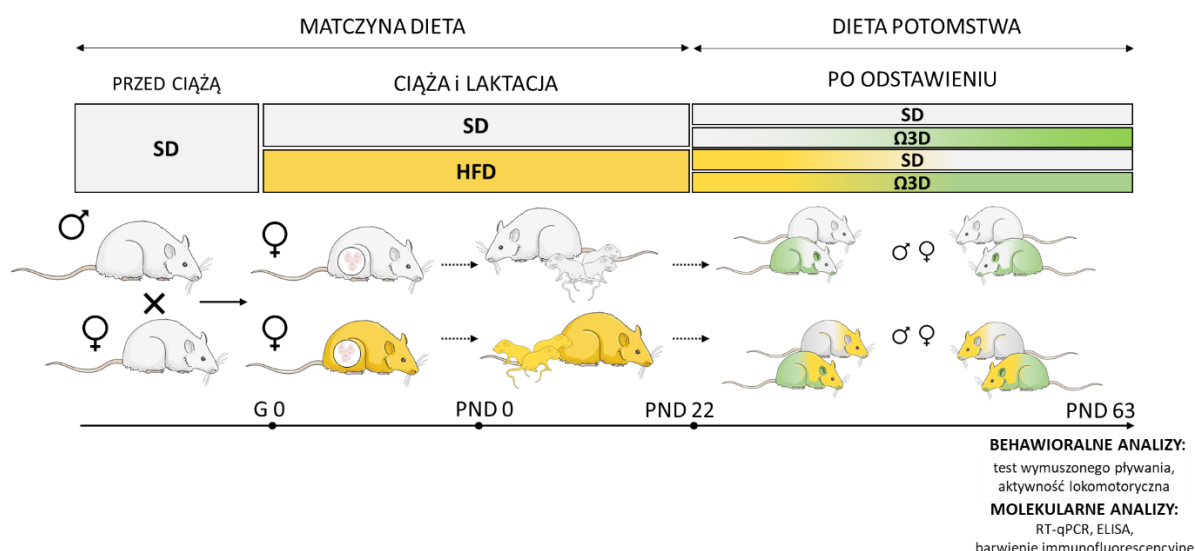
Ze względu na plastyczność rozwijającego się mózgu, założono, że zmniejszona mielinizacja, obserwowana u dorastającego potomstwa po ekspozycji na matczyną HFD w trakcie ciąży i laktacji, może zostać odwrócona przez wpływ egzogennych czynników środowiskowych, takich jak dieta wzbogacona w kwasy tłuszczowe omega-3. To z kolei mogłoby również odwrócić fenotyp przypominający depresję. W OUN istnieją dowody na istnienie modelu adaptacyjnej mielinizacji, który polega na modulacji mieliny w odpowiedzi na aktywność neuronów. Adaptacyjna mielinizacja odzwierciedla program ciągłej mielinizacji i remodelingu mieliny, który trwa aż do dorosłości. Różnorodne doświadczenia (np. eksploracja środowiska, doświadczenia seksualne, interakcje społeczne, aktywna zabawa, dieta) mają znaczący wpływ na rozwój obszarów przedczołowych, przyczyniając się do udoskonalenia łączności neuronalnej oraz stymulując zmiany w dynamice linii oligodendrocytów i mikrostrukturze osłonek mielinowych (30). Rzeczywiście, środowisko, w którym wychowywane są wcześniaki, ma ogromny wpływ na ich wyniki poznawcze i behawioralne (31), z drugiej strony wpływa ono również na plastyczność neuronalną i odzyskiwanie wielu funkcji po urazach mózgu (32).

W początkowej fazie życia, plastyczność mieliny wywołuje reorganizację i remodelowanie obwodów mózgowych, co może zmniejszyć ryzyko zaburzeń neurorozwojowych u potomstwa. Oligodendrocyty, poprzez tworzenie osłonek mielinowych, znacząco wpływają na funkcjonalną sieć neuronów, stanowiąc ważne źródło adaptacyjnej modulacji lub optymalnego przetwarzania informacji w złożonych sieciach neuronalnych.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 wydają się być jednym z potencjalnych czynników zaangażowanych w modyfikację mieliny, co może zapobiec rozwojowi fenotypu depresyjnego u potomstwa. W ludzkim organizmie istnieją dwa główne typy wielonienasyconych kwasów tłuszczowych: omega-6 i omega-3, do których należą kwas α -linolenowy (ALA), kwas dokozaheksaenowy (DHA) oraz kwas eikozapentaenowy (EPA). ALA, jako niezbędny kwas tłuszczowy, musi być dostarczany do organizmu z dietą. Omega-3 odgrywają kluczową rolę w procesach neurorozwojowych, a badania wykazały, że kwasy te modulują neurotransmisję neuroendokrynną, serotonergiczną oraz dopaminergiczną. Ponadto biorą udział w funkcjonowaniu receptorów transbłonowych, ekspresji genów, procesach neurozapalnych oraz w różnicowaniu i wzroście neuronów, szczególnie w transdukcji sygnałów i mielinizacji (33). Meta-analiza wykazała, że niższe poziomy kwasów omega-3 były zgłaszane u pacjentów z depresją, a skuteczność terapii uzupełniającej wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi w leczeniu depresji potwierdzono w badaniach klinicznych (34-38). Badania pośmiertne na ludziach wykazały istotne zmiany w składzie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, w tym omega-3, w korze czołowej pacjentów z depresją (39). Te nieprawidłowości były nasilone w sposób zależny od poziomu mieliny, co sugeruje ich bliski związek z procesem mielinizacji (39).

4.4.2.4.2. Cel

W świetle powyższych informacji w publikacji pt. „***Dietary intervention with omega-3 fatty acids mitigates maternal high-fat diet-induced behavioral and myelin-related alterations in adult offspring***” (Jastrzębska i wsp., 2025) przeprowadziłam badania nad wpływem diety wzbogaconej w kwasy tłuszczowe omega-3 (ALA (C-18:3), zawartość 2430 mg/kg karmy), podawanej od okresu odsadzenia (od 22. dnia życia) aż do dorosłości (do 63. dnia życia), na zachowania przypominające depresję wywołane przez HFD matki podczas ciąży i laktacji u potomstwa obu płci (40). Następnie przeanalizowałam wpływ diety wzbogaconej w kwasy tłuszczowe omega-3 po odsadzeniu na zmiany związane z mielina, wywołane przez dietę matki w korze przedczołowej dorosłego potomstwa płci męskiej i żeńskiej (Rycina 6).



Rycina 6. Plan eksperymentu. Samice były karmione dietą standardową (SD) lub wysokotłuszczową (HFD) podczas ciąży i laktacji (od 0. dnia ciąży (G) do 21. dnia po narodzinach (PND)). Po odsadzeniu w 22. dniu życia (PND 22), młode potomstwo obu płci były karmione SD lub dietą wzbogaconą w kwasy tłuszczowe omega-3 (Ω3D). Dorosłe samce i samice były poddawane testom behawioralnym w dniach PND 59-65. Osobna grupa zwierząt została wykorzystana do analizy molekularnej, w której izolowano korę przedczołową w 63. dniu życia (PND 63) (przetłumaczony na język polski (40)).

4.4.2.4.2. Wyniki

Moje badanie dostarcza solidnych dowodów na łagodzący wpływ diety wzbogaconej w kwasy omega-3 po odsadzeniu na zachowania przypominające depresję u potomstwa poddanego HFD matki podczas ciąży i laktacji. Zaobserwowałam istotne odwrócenie objawów depresji u samców i samic – skrócenie czasu bezruchu oraz wydłużenie czasu pływania – co podkreśla potencjalne korzyści terapeutyczne diety wzbogaconej w kwasy tłuszczowe omega-3. Brak zmian w aktywności lokomotorycznej sugeruje, że te modyfikacje behawioralne są specyficzne dla regulacji nastroju, a nie ogólnego poziomu aktywności. W badaniach przedklinicznych wykazano, że spożycie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych łagodzi objawy depresji w zwierzęcych modelach depresji (41-43). Autorzy wskazują potencjalne mechanizmy działania przeciwdepresyjnego, w tym modulację układu endokannabinoidowego, właściwości przeciwzapalne, normalizację funkcji astrocytów, poziomu neurotrofin oraz modulację kluczowych szlaków sygnalizacyjnych i apoptycznych. W kontekście klinicznym zwiększone spożycie ALA wiąże się z niższym ryzykiem depresji, szczególnie u kobiet (44), co potwierdzają wyniki licznych badań (34-38). Te odkrycia, w połączeniu z zaobserwowanymi w przeprowadzonym przeze mnie badaniu istotnymi zmianami behawioralnymi, zdecydowanie podkreślają kluczową rolę kwasów tłuszczowych omega-3 w zapobieganiu zaburzeniom depresyjnym u potomstwa, wywołanym przez nieprawidłowo zbilansowaną dietę matki, oraz w promowaniu długotrwałego zdrowia psychicznego.

Badanie podkreśla istotną rolę diety wzbogaconej w kwasy tłuszczowe omega-3 w modulowaniu zmian związanych z mieliną w korze przedczołowej szczurów, które zostały wywołane przez HFD matki. Obserwowane zmiany w poziomach mRNA i białek związanych z mieliną sugerują, że kwasy tłuszczowe omega-3 mogą wspierać formowanie i utrzymanie mieliny. Wykazałam, że dieta wzbogacona w kwasy tłuszczowe omega-3 podawana po odstawieniu od matki skutecznie odwraca obniżone poziomy MOG i MAL (zarówno mRNA, jak i białek) w korze przedczołowej potomstwa płci męskiej, co podkreśla selektywną efektywność diety wzbogaconej w kwasy omega-3 w modulowaniu kluczowych składników mieliny. Co ciekawe, kwasy omega-3 nie zmieniały wszystkich białek związanych z mieliną, ponieważ poziomy CNPazy, kallikreiny 6 i transferyny, które zostały obniżone przez dietę matki, pozostały niezmienione u potomstwa płci męskiej. Selektyny wzrost ekspresji białek MOG i MAL przez dietę wzbogaconą w kwasy tłuszczowe omega-3 jest szczególnie istotny, biorąc pod uwagę ich potencjalną rolę w kontekście depresji. Zaburzenia integralności mieliny związane z obniżonym poziomem MOG mogą prowadzić do upośledzenia łączności neuronalnej i transmisji synaptycznej. Badania autopsyjne u osób z depresją wykazały obniżenie ekspresji genów kodujących MOG i MAL w regionach korowych i podkorowych mózgu (28, 45, 46) i to obniżenie było również obserwowane w zwierzęcych modelach depresji (47, 48), co sugeruje ich potencjalny udział w patomechanizmie depresji. Należy podkreślić, iż normalizacja przez dietę wzbogaconą w kwasy tłuszczowe omega-3 obniżonych poziomów MOG indukowanych matczyną HFD było obserwowane u potomstwa obu płci, co może stanowić kluczowy mechanizm, poprzez który interwencje dietetyczne mogą łagodzić objawy depresyjne, wspierając efektywność synaptyczną i komunikację neuronalną.

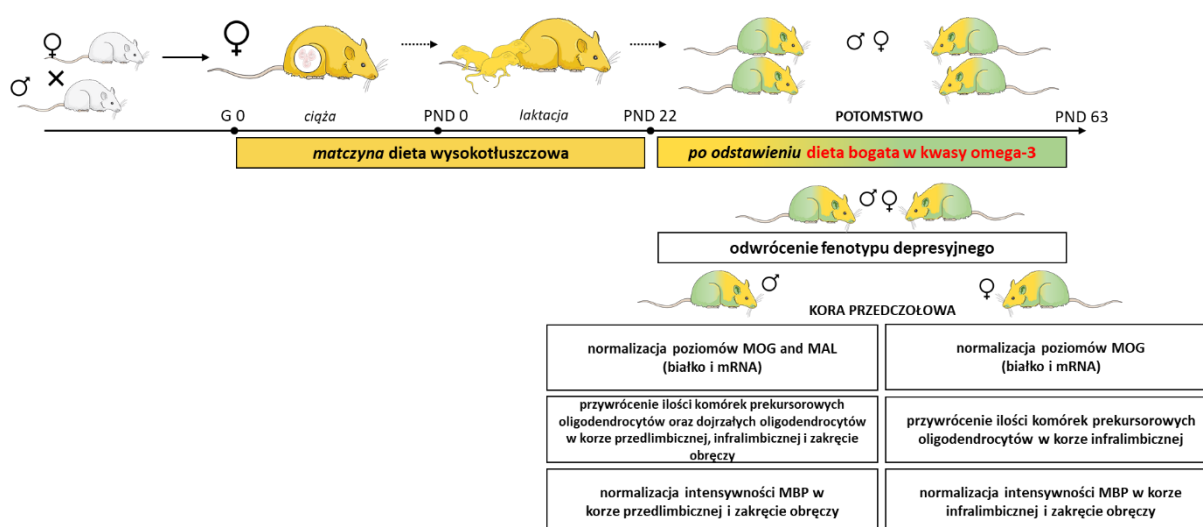
Zmiany związane z mieliną obserwowane w korze przedczołowej potomstwa po ekspozycji na HFD matki były związane z mniejszą liczbą niedojrzałych i dojrzałych oligodendrocytów w wielu regionach mózgu dorosłego potomstwa. Po odsadzeniu od matki, zastosowana dieta wzbogacona w kwasy tłuszczowe omega-3 odwróciła zredukowaną liczbę komórek prekursorowych oligodendrocytów w korze przedlimbiczej, infralimbicznej i zakręcie obręczy, a także przywróciła do wartości diety kontrolnej poziomy dojrzałych oligodendrocytów w korze przedlimbiczej i zakręcie obręczy u samców. Powyższym zmianom towarzyszyło zwiększenie intensywności MBP w tych strukturach (*Rycina 7*), co może być związane z zaobserwowanymi zmianami behawioralnymi i przeciwdepresyjnym działaniem diety wzbogaconej w kwasy tłuszczowe omega-3 u samców. U samic efekt wzbogaconej diety był mniej wyraźny, z normalizacją prekursorów oligodendrocytów jedynie w korze infralimbicznej, co ujawnia różnice płciowe w odpowiedzi na dietę matki i diety

wzbogaconej w kwasy tłuszczowe omega-3. Jednocześnie przywrócenie intensywności MBP zaobserwowałam w korze infralimbicznej i zakręcie obręczy. Wyniki te sugerują, że dieta matki i żywienie po okresie laktacji mogą mieć różne trajektorie zależne od płci. W związku z zaobserwowanymi różnicami w odpowiedzi na kwasy tłuszczowe omega-3, ważne jest uwzględnienie mechanizmów specyficznych dla płci, które mogą wpływać na metabolizm lipidów, mielinizację i odpowiedzi zapalne. Te wnioski są kluczowe dla dostosowywania interwencji żywieniowych i zrozumienia niuansów neuropsychiatrycznych zależnych od płci.

Liczne badania wykazały, że matczyzna HFD podczas ciąży i laktacji zakłóca procesy neurorozwojowe, głównie poprzez aktywację astrocytów i mikrogleju, co prowadzi do neurozapalenia. Suplementacja omega-3 przynosi korzyści antyoksydacyjne i przeciwzapalne, które są kluczowe w przeciwdziałaniu neurozapaleniom i ochronie zdrowia psychicznego. Pomaga również zachować integralność osłonki mielinowej oraz chroni oligodendrocyty przed ekscytotoksycznością, co może przyczyniać się do jej działania przeciwdepresyjnego poprzez zwiększoną neuroplastyczność i modulację systemów neuroprzekaźnikowych (49, 50). Ponadto, kwasy omega-3 zwiększają ekspresję mózgowego czynnika neurotroficznego (BDNF), cząsteczki kluczowej dla neuroplastyczności i przeżycia neuronów, co dodatkowo wzmacnia ich neuroprotektoryjne i przeciwdepresyjne właściwości (51, 52). Wyniki te sugerują, że omega-3 może odgrywać znaczącą rolę w zapobieganiu i leczeniu depresji.

4.4.2.4.3. Podsumowanie

Streszczenie graficzne publikacji (Rycina 7) podsumowuje otrzymane wyniki.



Rycina 7. Streszczenie graficzne (przetłumaczone na język polski (40)). MAL – białko związane z mieliną (ang. *myelin and lymphocyte protein*); MBP – białko zasadowe mielin (ang. *myelin basic protein*); MOG – mielinowa glikoproteina oligodendrocytów (ang. *myelin oligodendrocyte glycoprotein*); PND – dzień po urodzeniu.

4.4.2.4.4. Wnioski

Powyższe badanie po raz pierwszy dostarcza przekonujących dowodów na pozytywny wpływ diety wzbogaconej w kwasy tłuszczowe omega-3 po odsadzeniu na zachowania przypominające depresję u potomstwa, które było narażone na HFD matki podczas ciąży i laktacji. Istotne przywrócenie poziomów mRNA i białek związanych z mieliną, w szczególności MOG (u samców i samic) oraz MAL (u samców), sugeruje, że dieta wzbogacona w kwasy tłuszczowe omega-3 może wywierać swoje korzystne działanie poprzez modulowanie formowania i utrzymania mieliny. Normalizacja prekursorów oligodendrocytów oraz dojrzałych oligodendrocytów, szczególnie u potomstwa płci męskiej, może stanowić kluczowy mechanizm, dzięki któremu interwencje dietetyczne mogą łagodzić zachowania przypominające depresję, potencjalnie poprzez poprawę komunikacji neuronalnej i efektywności synaptycznej. Podsumowując, moje badanie w unikalny sposób identyfikuje wpływ diety wzbogaconej w kwasy tłuszczowe omega-3 na zmiany związane z mieliną w korze przedczołowej szczurów, podkreślając znaczenie kwasów tłuszczowych omega-3 w procesach neurorozwojowych i odwracaniu fenotypu depresyjnego. Potencjał terapeutyczny diety wzbogaconej w kwasy omega-3 zasługuje na dalsze badania i może prowadzić do skuteczniejszych strategii interwencji w depresji i/lub innych zaburzeniach psychiatrycznych. Suplementacyjne podawanie kwasów omega-3 może stanowić ważny element wspomagający leczenie, zwłaszcza w połączeniu z tradycyjnymi metodami terapeutycznymi.

4.4.3. Inne mechanizmy związane z rozwojem fenotypu depresyjnego indukowanego matczyną HFD w okresie ciąży i laktacji u potomstwa.

4.4.3.1 Układ endokannabinoidowy

4.4.3.1.1. Wstęp

Zmiany behawioralne obserwowane we wczesnym dzieciństwie mogą być też wynikiem zmian epigenetycznych w mózgu potomstwa spowodowanych HFD matki. Badania przedkliniczne wykazały, że taka dieta może transgeneracyjnie predysponować potomstwo do otyłości i zespołu metabolicznego aż do trzeciego pokolenia poprzez dziedziczenie epigenetyczne (53). Geny mogą zachować "pamięć" wczesnego stresu metabolicznego poprzez epigenetyczne modyfikacje, takie jak metylacja DNA, niekodujące RNA czy modyfikacje histonów, co później wpływa na transkrypcję genów i funkcje komórkowe. Wykazano, że po oddzieleniu matki od potomstwa u myszy, zaobserwowano zwiększony poziom białka wiążącego metylowane CpG (gen *MeCP2*), regulatora transkrypcji, który wiąże się z metylowanym DNA w mózgu nawet u drugiego pokolenia (54). Ważne jest, że powyższe mechanizmy epigenetyczne mogą przyczyniać się do indywidualnych różnic

w predyspozycjach do depresji. W tym kontekście dieta matki podczas ciąży i laktacji może prowadzić do długotrwałych zmian w epigenomie, które mogą działać jako informacja przekazywana potomstwu przez wiele pokoleń, oraz indukować długoterminowe modyfikacje neurobiologiczne wpływające na funkcję synaptyczną i plastyczność strukturalną, w tym na podatność na depresję.

Pierwsze przedkliniczne doniesienia oraz badania prowadzone przeze mnie w trakcie doktoratu (55-59), wskazujące na działania przeciwdepresyjne substancji modyfikujących aktywność układu endokannabinoidowego, doprowadziły do sformułowania nowej hipotezy dotyczącej etiologii depresji oraz poszukiwania nowych celów terapeutycznych dla leków przeciwdepresyjnych. Receptory kannabinoidowe typu 1 (CB1) są głównymi receptorami układu endokannabinoidowego w mózgu. Należą do receptorów metabotropowych, które aktywują białka G_i i hamują cyklazę adenylową, prowadząc do wewnątrzkomórkowego obniżenia stężenia cAMP. Aktywacja receptorów CB1 moduluje również ekspresję genów, podziały komórkowe, różnicowanie i apoptozę. We wcześniejszych moich badaniach zaobserwowałam zmienioną ekspresję receptorów CB1 w wielu strukturach mózgu u szczurów wprowadzonych w model depresji indukowanej poprzez usunięcie opuszek węchowych (model bulbektomii) i w modelu genetycznym (szczury Wistar Kyoto) (57), a inne badania wykazały zmniejszoną gęstość receptorów CB1 w modelu depresji wywołanej chronicznym stresem (60). Ponadto, genetyczne usunięcie receptorów CB1 (61) u myszy prowadzi do rozwoju fenotypu depresyjnego, a podobny profil behawioralny zaobserwowano po zablokowaniu receptorów CB1 (62). Nasze wcześniejsze dane również wykazały, że farmakologiczna aktywacja układu endokannabinoidowego poprzez zastosowanie inhibitora rozkładającego anandamid (URB 597) wywołuje efekty przeciwdepresyjne u szczurów (55).

4.4.3.1.2. Cel

Biorąc pod uwagę kluczową rolę diety matki podczas ciąży i laktacji w kształtowaniu fenotypu przypominającego depresję u potomstwa oraz udziału układu endokannabinoidowego w patogenezie depresji, w publikacji pt. „**Maternal high-fat diet modulates *Cnr1* gene expression in male rat offspring.**” (Gawliński i wsp., 2021) postanowiłam zbadać indukowane zmiany genetyczne i epigenetyczne w obrębie układu endokannabinoidowego w strukturach mózgu szczurów (63). Przeanalizowałam ekspresję genu *Cnr1* (kodującego receptor CB1) u młodych i dorosłych szczurów, których matki były karmione HFD lub standardową podczas ciąży i laktacji. Ponadto oceniłam mechanizm epigenetyczny zmian, badając mikroRNA (miRNA), *miR-154-3p* i *miR-212-5p*, które są małymi niekodującymi RNA wpływającymi na

gen *Cnr1*, wywołując wyciszenie RNA oraz regulując jego ekspresję na poziomie potranslacyjnym. Wreszcie, biorąc pod uwagę, że metylacja genów jest uważana za jeden z mechanizmów epigenetycznych zaangażowanych w regulację ekspresji genów, oceniłam metylację wysp CpG na promotorze *Cnr1* w strukturach mózgu, gdzie zaobserwowałam zmiany poziomu mRNA u potomstwa po ekspozycji matki na HFD. Badałam kilka struktur mózgu, które są związane z patogenezą depresji (kora przedczołowa i hipokamp) lub anhedonią (prążkowie grzbietowe), i które są miejscami dotkniętymi zmianami neurochemicznymi i morfologicznymi u pacjentów z depresją.

4.4.3.1.3. Wyniki

W niniejszym badaniu wykazano, że matczyzna HFD podczas ciąży i laktacji indukuje fenotyp przypominający depresję u potomstwa. Chociaż matczyzna HFD programuje podobny fenotyp depresyjny u dorastającego i dorosłego potomstwa obu płci, wykazałam, że molekularne mechanizmy dotyczące genu *Cnr1* i markerów epigenetycznych były zmienione w sposób zależny od płci.

Rozwój i nasilenie objawów depresyjnych u potomstwa mogą być wynikiem nagromadzenia zmian genetycznych i epigenetycznych wywołanych dietą matki. Powyższe badanie wykazało, że dieta HFD matki podczas ciąży i laktacji obniżyła poziom mRNA *Cnr1* w korze przedczołowej u młodych samców, ale nie u samic, w porównaniu z grupą kontrolną. Wcześniejsze badania przedkliniczne wykazały, że zaburzenia sygnalizacji endokannabinoidowej mogą być związane z zachowaniami depresyjnymi (56). Obniżony poziom ekspresji genu *Cnr1* był związany ze zmianami epigenetycznymi w chromosomach, które nie modyfikują sekwencji DNA, ale mogą prowadzić do zmian w ekspresji tego genu. I tak, ze spadkiem ekspresji *Cnr1* wzrastał poziom *miR-212-5p* w korze przedczołowej u dorastających samców szczurów po HFD matki podczas ciąży i laktacji. Kolejnym istotnym mechanizmem epigenetycznym dla wyciszenia ekspresji genu *Cnr1* w korze przedczołowej jest metylacja DNA w regionie promotora. Metylacja DNA zachodzi na piątej pozycji reszty cytozyny, po której następuje reszta guaniny (dinukleotyd CpG), które często skupiają się w wyspach CpG w regionach promotorowych genów. Obecność wielu zmetylowanych miejsc CpG w wyspach CpG promotorów powoduje stabilne wyciszenie genów. Zatem zwiększona metylacja wysp CpG w promotorze *Cnr1* obserwowana u w korze przedczołowej dorastających samców indukowana przez HFD matki może być kolejnym mechanizmem prowadzącym do obniżenia ekspresji genu *Cnr1* w tej strukturze.

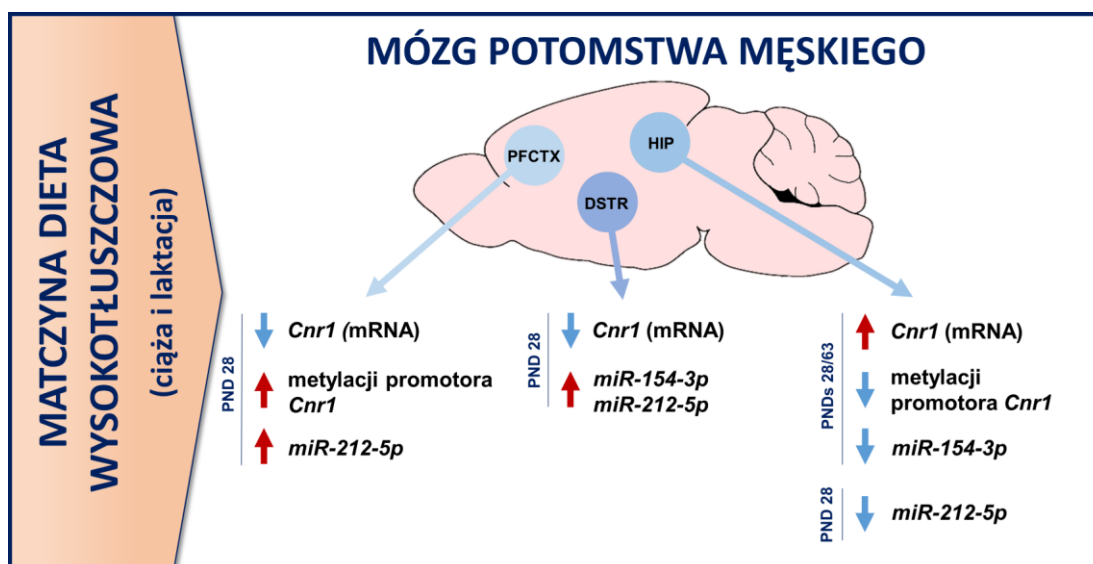
Podobnie, matczyzna HFD podczas ciąży i laktacji spowodowała spadek poziomu mRNA *Cnr1* w prążkowie grzbietowym u dorastających samców, ale nie samic szczurów. Powyższe wyniki wskazują na różnice płciowe w oddziaływaniu diety matczynej i we wczesnym okresie życia na ekspresję genu *Cnr1* w mózgu. Epigenetyczna regulacja w mózgu jest często specyficzna dla płci i może zależeć od ekspresji receptorów estrogenowych, sygnałów neurozapalnych, ekspozycji na hormony w okresie noworodkowym oraz różnic komórkowych wynikających z płci genetycznej. Zmniejszony poziom mRNA *Cnr1* w prążkowie grzbietowym prawdopodobnie wiąże się z osłabioną reakcją hedoniczną (anhedonią), typowym objawem stanu depresyjnego. Mechanizmem epigenetycznym obserwowanej zmiany może być zmiana w poziomach *miRNA*. I tak, matczyzna HFD podczas ciąży i laktacji zwiększyła poziom *miR-154-3p* i *miR-212-5p* w prążkowie grzbietowym samców szczurów w 28 dniu po urodzeniu. Dane literaturowe wskazują, że nadekspresja *miR-212-5p* zmniejszała apoptozę komórek, stan zapalny i cytotoksyczność (64). Należy zauważyć, że obniżony poziom ekspresji genu *Cnr1* w korze przedczołowej i prążkowie grzbietowym nie utrzymywał się do dorosłości. Prawdopodobnie skuteczne mechanizmy kompensacyjne normalizują poziom *Cnr1* w tych strukturach, podczas gdy fenotyp przypominający depresję był nadal obecny u dorosłych szczurów.

Co ciekawe, matczyzna HFD podczas ciąży i laktacji zwiększyła poziom mRNA *Cnr1* w hipokampie u dorastających samców szczurów, a ta zmiana utrzymywała się nawet do dorosłości, mimo że potomstwo nie było już narażone na HFD po okresie laktacji (zmiana na dietę standardową po zakończeniu laktacji). Zgodnie z zaobserwowanym w niniejszym badaniu wzrostem ekspresji genu *Cnr1*, stwierdziliśmy znaczną redukcję metylacji DNA w promotorze genu *Cnr1* w hipokampie u zarówno dorastających, jak i dorosłych szczurów. Udokumentowano, że matczyzna HFD przez osiem tygodni przed ciążą, w czasie ciąży i laktacji zwiększała acylację histonów w promotorze genu *Cnr1* u męskiego potomstwa oraz zwiększała wiązanie receptorów androgenowych do promotora *Cnr1*, co może przyczyniać się do wyższej ekspresji *Cnr1* u nowo narodzonego potomstwa (65). Z drugiej strony, biorąc pod uwagę, że receptory CB1 regulują spożycie pokarmu, zwiększony poziom ekspresji genu *Cnr1* w hipokampie samców może być związany ze zmianą masy ciała u szczurów, które były narażone na HFD matki podczas ciąży i laktacji. We wcześniejszych badaniach wykazano, że ekspozycja na dietę HFD matki podczas ciąży i laktacji spowodowała wzrost masy ciała u potomstwa płci męskiej w 63. dniu życia w porównaniu z wagą szczurów, których matki spożywały pokarm kontrolny (5). Warto zauważyć, że ta zmiana nie wystąpiła u samic, co

dobrze koreluje z brakiem zmian w poziomie *Cnr1* w hipokampie u samic po ekspozycji na dietę HFD matki w naszym badaniu. Zwiększona ekspresja genu *Cnr1* w hipokampie wydaje się również być związana ze zmniejszonym poziomem *miR-154-3p* u samców potomstwa w 28. i 63. dniu życia, podczas gdy zmniejszenie poziomu *miR-212-5p* indukowane dietą matki obserwowano tylko u dorastającego potomstwa. Warto zauważyć, że jedno miRNA może regulować wiele mRNA, co sugeruje, że deregulacja pojedynczego miRNA może mieć negatywny wpływ na dalsze procesy komórkowe. Faktycznie, *miR-212-5p* wykazuje silną ekspresję w mózgu i jest szczególnie ważne dla funkcji neuronów, plastyczności synaptycznej, formowania pamięci oraz integralności bariery krew-mózg (66).

4.4.3.1.4. Podsumowanie

Podsumowaniem otrzymanych wyników jest streszczenie graficzne publikacji (Rycina 8).



Rycina 8. Streszczenie graficzne (przetłumaczony z oryginalnej publikacji na język polski (63)). DSTR – prążkowie grzbietowe; HIP – hipokamp; PFCTX – kora przedczołowa; PND – dzień po urodzeniu.

4.4.4.1.5. Wnioski

Podsumowując, wykazano, że matczyrna HFD podczas ciąży i laktacji indukuje zmiany związane z płcią u potomstwa, zaburzając normalną ekspresję genu kodującego receptor CB1 w strukturach mózgu istotnych dla patogenezy depresji. Zmieniona ekspresja genu *Cnr1* u młodocianych samców może wynikać z zaburzonego wzorca epigenetycznego HFD matki u tych zwierząt (zmieniona metylacja promotora tego genu oraz ekspresja wybranych miRNA) i może być potencjalnym wyjaśnieniem obserwowanych zachowań przypominających depresję.

4.4.3.2. Układ glutaminergiczny

4.4.3.2.1. Wstęp

Zakładając, że układ nerwowy jest podatny na zmiany w lokalnej homeostazie, wydaje się, że dieta matki jest jednym z głównych czynników powodujących uszkodzenia rozwijającego się mózgu u potomstwa. Dane literaturowe wskazują, iż u zwierząt narażonych na HFD matki zaobserwowano patologiczne zmiany w hipokampie, które mogą przyczyniać się do deficytów pamięci w dorosłości, w tym redukcji kolców dendrytycznych w obszarze CA1, obniżenia poziomu BDNF oraz zwiększonej peroksydacji lipidów (67). Deficyty pamięci, będące jednym z objawów depresji, wskazują na potencjalny związek między tymi zmianami molekularnymi a patogenezą zaburzeń depresyjnych, podkreślając znaczenie wczesnych interwencji w celu ochrony rozwijającego się mózgu.

Neurony glutaminergiczne odgrywają kluczową rolę w procesach uczenia się, pamięci oraz plastyczności synaptycznej. Prawidłowa homeostaza glutaminianu w mózgu jest niezbędna dla jego typowych funkcji, a jej zakłócenie, spowodowane podwyższonym stężeniem tego neuroprzekaźnika, może prowadzić do dysregulacji synaptycznej i problemów z pamięcią. Transportery glutaminianu, takie jak EAAT2 (ang. *excitatory amino acid transporter 2*) – znany jako GLT-1 (kodowany przez gen *Slc1a2*) i system x_c^- zawierający jednostkę katalityczną xCT (kodowaną przez gen *Slc7a11*), są zlokalizowane na komórkach glejowych i odgrywają istotną rolę w regulacji poziomu glutaminianu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej oraz w ochronie mózgu przed stresem oksydacyjnym. Glutaminian wiąże się z receptorami metabotropowymi i jonotropowymi, w tym z receptorami NMDA, AMPA i kainowymi. Receptory NMDA i AMPA są tetramerowymi kompleksami białkowymi złożonymi z różnych podjednostek i pośredniczą w szybkiej neurotransmisji pobudzającej. Aktywacja receptorów NMDA uruchamia kaskadę sygnałową zależną od kinaz białkowych (CaMKII), co prowadzi do długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP), wydzielania BDNF i amplifikacji synaptycznej, a także odgrywa kluczową rolę w plastyczności synaptycznej, różnicowaniu i uczeniu się (68).

4.4.3.2.2. Cel

Ponieważ HFD matki może powodować długotrwałe zmiany behawioralne u potomstwa, w tym objawów związanych z depresją, w publikacji pod tytułem „***A maternal high-fat diet during pregnancy and lactation disrupts short-term memory functions via altered hippocampal glutamatergic signaling in female rat offspring***” (Smaga i wsp., 2023) cyklu habilitacyjnego postanowiłam zbadać wpływ tej matczynej HFD podczas ciąży i laktacji

na pamięć krótkotrwałą u młodego oraz dorosłego potomstwa obu płci (69). Zaburzenia funkcji pamięci krótkotrwałej, szczególnie w kontekście zmian w sygnalizacji glutaminergicznej w hipokampie, są jednymi z kluczowych objawów depresji obserwowanych w tych modelach. Z uwagi na kluczową rolę homeostazy glutaminianu w funkcjach pamięci krótkotrwałej, przeanalizowałam ekspresję genów kodujących transportery glutaminianu w hipokampie, tj. *Slc1a2* (GLT-1) i *Slc7a11* (xCT), aby zbadać związek między zmianami w transporterach glutaminianu a zmianami behawioralnymi u potomstwa. Ponadto zbadałam, czy zmodyfikowana dieta matki wywołuje zmiany poziomu mRNA genów kodujących podjednostki receptorów NMDA (*Grin1*, *Grin2a*, *Grin2b*) oraz AMPA (*Gria1*, *Gria2*, *Gria3*, *Gria4*) w hipokampie u potomstwa, którego matki były karmione HFD podczas ciąży i laktacji. Dodatkowo, oceniłam poziom mRNA *Bdnf*, jako kluczowej cząsteczki związanej z plastycznymi zmianami dotyczącymi uczenia się i pamięci. Wszystkie istotne zmiany zweryfikowałam na poziomie białka.

4.4.3.2.3. Wyniki

W badaniu wykazałam, że HFD matki podczas ciąży i laktacji zaburza pamięć krótkotrwałą u młodych i dorosłych samic, ale nie u samców, wskazując na różnice płciowe w kontekście wpływu matczynej diety na procesy pamięciowe u potomstwa. Analizy molekularne wykazały, że matczyzna HFD podczas ciąży i laktacji prowadzi do zmniejszenia poziomów transporterów glutaminianowych GLT-1 i xCT (mRNA i białko) w hipokampie młodych samic, a zmiany te utrzymują się aż do dorosłości. Obniżenie poziomu tych transporterów obserwowano także u młodych i dorosłych samców, co sugeruje, że zmiany te nie są specyficzne dla procesów pamięciowych, lecz wiążą się z dietą matki. Wydaje się, że zaburzenia homeostazy glutaminianu w hipokampie mogą być związane z fenotypem depresyjnym, który obserwowano u potomstwa narażonego na HFD matki w czasie ciąży i laktacji. Rzeczywiście, u pacjentów z ciężką depresją stwierdzono obniżone poziomy EAAT2 (ludzki odpowiednik GLT-1) w hipokampie (70) oraz zmniejszone stężenie glutaminianu (71). Zakładając, że homeostaza glutaminianu jest regulowana przez transportery glutaminergiczne GLT-1 i xCT, wykazano, że poziom mRNA tych transporterów były obniżone u samic, których matki były karmione HFD podczas ciąży i laktacji. To z kolei prowadziło do zaburzenia homeostazy glutaminianu w hipokampie. Optymalny poziom glutaminianu jest niezbędny dla prawidłowego funkcjonowania mózgu, a wszelkie zmiany w jego stężeniu mogą prowadzić do deregulacji synaptycznej i zaburzeń pamięci.

Wykazałam również, że matczyzna HFD podczas ciąży i laktacji zmniejszyła poziomy podjednostek receptora NMDA w hipokampie samic potomstwa. W szczególności, zaobserwowano obniżenie poziomów mRNA i białka podjednostek GluN1 i GluN2B w hipokampie młodych samic, a także zmniejszenie poziomu GluN2B u dorosłych samic. Te zmiany sugerują, że zaburzenia w podjednostkach receptora NMDA mogą być powiązane z deficytami w pamięci i plastyczności synaptycznej u potomstwa. Obniżenie poziomu GluN2B może prowadzić do zmniejszenia długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP) i innych zmian w sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, co z kolei może wpływać na zachowania związane z pamięcią u potomstwa. W niniejszym badaniu wykazałam obniżony poziom podjednostek GluN2B wyłącznie u samic – młodych i dorosłych – szczurów, co sugeruje, że zmiany w podjednostkach receptorów NMDA mogą być powiązane z obserwowanymi efektami behawioralnymi u tej płci.

W badaniu wykazałam również, że HFD matki w czasie ciąży i laktacji prowadzi do obniżenia poziomów mRNA i białka BDNF w hipokampie młodych i dorosłych samic potomstwa, ale nie u potomstwa męskiego. Te zmiany wydają się być specyficzne i mogą wyjaśniać zaobserwowane zaburzenia behawioralne związane z pamięcią u potomstwa indukowane matczyną HFD w czasie ciąży i laktacji. Zmniejszenie poziomu BDNF może być kluczowym czynnikiem wpływającym na zaburzenia w synapsach, plastyczności synaptycznej, neurogenezy i pamięci u potomstwa, których matki były narażone na niekorzystną dietę podczas ciąży i laktacji.

W przeprowadzonym badaniu zaobserwowałam również obniżenie poziomów GluA2 i GluA3 (mRNA i białko) jedynie u dorastającego potomstwa matek karmionych HFD podczas ciąży i laktacji, natomiast poziomy tych podjednostek receptorów AMPA uległy normalizacji u dorosłych samic. Receptory AMPA, zawierające kombinację GluA1 i GluA2, są kluczowe dla plastyczności synaptycznej w mózgu, a ich deregulacja może prowadzić do spadku zdolności poznawczych. Zaobserwowane zmniejszone poziomy GluA2 mogą zakłócać plastyczność synaptyczną i przyczyniać się do zmian behawioralnych związanych z pamięcią u samic potomstwa. Chociaż niewiele wiadomo na temat wpływu HFD matki na skład podjednostek receptorów AMPA, podobne wyniki dotyczące redukcji ekspresji GluA1 w hipokampie zaobserwowano u dorosłych samców potomstwa w innych badaniach.

4.4.3.2.4. Podsumowanie

W przeprowadzonym badaniu zaobserwowałam następujące zmiany:

- matczyzna HFD podczas ciąży i laktacji zaburza pamięć krótkotrwałą u dorastającego i dorosłego potomstwa płci żeńskiej;
- obniżenie poziomów transporterów glutaminergicznych w hipokampie dorastającego i dorosłego potomstwa obu płci;
- u młodych samic wykazano obniżenie poziomu ekspresji podjednostki GluN1 i GluN2B receptorów NMDA, podjednostki GluA2 i GluA3 receptorów AMPA oraz poziomu BDNF w hipokampie, obniżony poziom GluN2B i BDNF utrzymywał się także u dorosłych samic;
- obniżenie poziomu *Grin1* w hipokampie młodych samców oraz obniżenie *Gria1* u dorosłych samców.

4.4.3.2.5. Wnioski

Obecne wyniki dostarczają dowodów na występowanie neuroadaptacji w układzie glutaminergicznym mózgu potomstwa matek karmionych HFD. Zaburzona pamięć krótkotrwałą u samic potomstwa jest związana z dysregulacją glutaminergicznego układu szczególnie podjednostki GluN2B receptorów NMDA oraz obniżonym poziomem BDNF w hipokampie. Dodatkowo, analizy wykazały obniżenie poziomów transporterów glutaminianowych GLT-1 i xCT w hipokampie dorastającego i dorosłego potomstwa obu płci. Zmiany te, utrzymujące się aż do dorosłości, mogą stanowić istotny mechanizm związany z rozwojem fenotypu depresyjnego. Zrozumienie konsekwencji diety matki we wczesnym okresie życia na zachowania i parametry neurobiologiczne potomstwa jest kluczowe dla poznania wrażliwości na rozwój zaburzeń psychicznych, takich jak depresja, w późniejszym życiu.

4.4.4. Podsumowanie

W moim cyklu habilitacyjnym przeprowadziłam kompleksowe badania dotyczące wpływu matczynej HFD podczas ciąży i laktacji na rozwój fenotypu depresyjnego oraz zaburzeń poznawczych u potomstwa szczurów. Skoncentrowałam się na kilku kluczowych aspektach, w tym na procesach mielinizacji, funkcjonowaniu układu glutaminergicznego, a także na zmianach epigenetycznych w strukturach mózgu istotnych dla patogenezy depresji. Moje badania wykazały, że HFD matki prowadzi do trwałych i złożonych zmian w mózgu potomstwa, które manifestują się w postaci zaburzeń pamięci krótkotrwałej, obniżenia poziomu kluczowych transporterów dla glutaminianu oraz zmian w ekspresji receptorów glutaminergicznych NMDA i AMPA w hipokampie, co szczególnie dotyczyło potomstwa płci

żeńskej. Co istotne, zaobserwowałam, że te zmiany mogą być związane z rozwojem fenotypu depresyjnego, co znalazło odzwierciedlenie w zwiększonej tendencji do zachowań depresyjnych u młodych i dorosłych szczurów.

Moje badania nad wpływem HFD matki na procesy mielinizacji w korze przedczołowej ujawniły również istotne zmiany na poziomie genetycznym i białkowym, które mogą przyczyniać się do zaburzeń funkcji poznawczych i emocjonalnych u potomstwa. Odkryłam, że HFD matki zmienia ekspresję genów związanych z mielinizacją w korze przedczołowej, takich jak MOG, MAL, CNP, oraz kallikreina 6, co może wpływać na stabilność osłonek mielinowych i, w konsekwencji, na komunikację neuronalną. W szczególności, zmniejszenie ekspresji tych genów i związanych z nimi białek może prowadzić do upośledzenia mielinizacji, co było bardziej widoczne u potomstwa płci męskiej, wskazując na różnice płciowe w odpowiedzi na dietę matki. Co więcej, badania te ujawniły, że dieta wzbogacona w kwasy tłuszczowe omega-3, podawana po odsadzeniu od matki, może skutecznie odwrócić niektóre z tych negatywnych skutków, zwłaszcza poprzez normalizację poziomów MOG i MAL, co podkreśla potencjalne korzyści terapeutyczne takich interwencji dietetycznych.

Ponadto, badania nad zmianami epigenetycznymi w genie *Cnr1*, kodującym receptor CB1 układu endokannabinoidowego, pokazały, że HFD matki prowadzi do zmian w metylacji DNA oraz ekspresji miRNA w korze przedczołowej i prążkowie grzbietowym u potomstwa, co może wpływać na rozwój fenotypu depresyjnego. Odkryłam, że zmiany te są specyficzne dla płci, gdzie samce wykazywały większą podatność na zmiany epigenetyczne w wyniku diety matki, co mogło przyczyniać się do zaobserwowanych zaburzeń behawioralnych. Z kolei u samic zmiany te były mniej wyraźne, co sugeruje, że różnice płciowe mogą odgrywać kluczową rolę w odpowiedzi na dietę matki i w rozwoju zaburzeń neuropsychiatrycznych.

Podsumowując, moje badania dostarczają istotnych dowodów na to, że matczyna HFD podczas ciąży i laktacji wywołuje szereg długotrwałych zmian molekularnych i komórkowych w mózgu potomstwa, które mogą przyczyniać się do rozwoju fenotypu depresyjnego i zaburzeń poznawczych. Wyniki te podkreślają również znaczenie interwencji dietetycznych, takich jak suplementacja kwasami tłuszczowymi omega-3, które mogą łagodzić niekorzystne skutki HFD matki i wspierać zdrowie psychiczne potomstwa. Moje badania przyczyniają się do lepszego zrozumienia mechanizmów molekularnych leżących u podstaw tych procesów, co może prowadzić do opracowania skuteczniejszych strategii prewencyjnych i terapeutycznych w leczeniu zaburzeń neuropsychiatrycznych.

4.5. Bibliografia

1. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007;261(5):412-7.
2. Armitage JA, Poston L, Taylor PD. Developmental origins of obesity and the metabolic syndrome: the role of maternal obesity. *Front Horm Res.* 2008;36:73-84.
3. Guez S, Chiarelli G, Menni F, Salera S, Principi N, Esposito S. Severe vitamin B12 deficiency in an exclusively breastfed 5-month-old Italian infant born to a mother receiving multivitamin supplementation during pregnancy. *BMC Pediatr.* 2012;12:85.
4. Yu M, Jiang M, Yang C, Wu Y, Liu Y, Cui Y, et al. Maternal high-fat diet affects Msi/Notch/Hes signaling in neural stem cells of offspring mice. *J Nutr Biochem.* 2014;25(2):227-31.
5. Gawlinska K, Gawlinski D, Przegalinski E, Filip M. Maternal high-fat diet during pregnancy and lactation provokes depressive-like behavior and influences the irisin/brain-derived neurotrophic factor axis and inflammatory factors in male and female offspring in rats. *J Physiol Pharmacol.* 2019;70(3).
6. Shook LL, Kislal S, Edlow AG. Fetal brain and placental programming in maternal obesity: A review of human and animal model studies. *Prenat Diagn.* 2020.
7. Huang L, Yu X, Keim S, Li L, Zhang L, Zhang J. Maternal prepregnancy obesity and child neurodevelopment in the Collaborative Perinatal Project. *Int J Epidemiol.* 2014;43(3):783-92.
8. Eriksen HL, Kesmodel US, Underbjerg M, Kilburn TR, Bertrand J, Mortensen EL. Predictors of intelligence at the age of 5: family, pregnancy and birth characteristics, postnatal influences, and postnatal growth. *PLoS One.* 2013;8(11):e79200.
9. Kawai M, Minabe Y, Takagai S, Ogai M, Matsumoto H, Mori N, et al. Poor maternal care and high maternal body mass index in pregnancy as a risk factor for schizophrenia in offspring. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;110(4):257-63.
10. Robinson M, Zubrick SR, Pennell CE, Van Lieshout RJ, Jacoby P, Beilin LJ, et al. Pre-pregnancy maternal overweight and obesity increase the risk for affective disorders in offspring. *J Dev Orig Health Dis.* 2013;4(1):42-8.
11. Van Lieshout RJ, Robinson M, Boyle MH. Maternal pre-pregnancy body mass index and internalizing and externalizing problems in offspring. *Can J Psychiatry.* 2013;58(3):151-9.
12. Mina TH, Lahti M, Drake AJ, Räikkönen K, Minnis H, Denison FC, et al. Prenatal exposure to very severe maternal obesity is associated with adverse neuropsychiatric outcomes in children. *Psychol Med.* 2017;47(2):353-62.
13. Prins J, Olivier B, Korte SM. Triple reuptake inhibitors for treating subtypes of major depressive disorder: the monoamine hypothesis revisited. *Expert Opin Investig Drugs.* 2011;20(8):1107-30.
14. Smaga I, Bystrowska B, Gawlinski D, Przegalinski E, Filip M. The endocannabinoid/endovanilloid system and depression. *Curr Neuropharmacol.* 2014;12(5):462-74.
15. Smaga I, Niedzielska E, Gawlik M, Moniczewski A, Krzek J, Przegalinski E, et al. Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 2. Depression, anxiety, schizophrenia and autism. *Pharmacol Rep.* 2015;67(3):569-80.
16. Wright I, Mughal F, Bowers G, Meiser-Stedman R. Dropout from randomised controlled trials of psychological treatments for depression in children and youth: a systematic review and meta-analyses. *J Affect Disord.* 2020.
17. Ruusunen A, Lehto SM, Mursu J, Tolmunen T, Tuomainen TP, Kauhanen J, et al. Dietary patterns are associated with the prevalence of elevated depressive symptoms and the risk of getting a hospital discharge diagnosis of depression in middle-aged or older Finnish men. *J Affect Disord.* 2014;159:1-6.
18. Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A, Williams LJ, Hodge AM, O'Reilly SL, et al. Association of Western and traditional diets with depression and anxiety in women. *Am J Psychiatry.* 2010;167(3):305-11.
19. Sánchez-Villegas A, Delgado-Rodríguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Serra Majem L, et al. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(10):1090-8.

20. Laule C, Vavasour IM, Kolind SH, Li DK, Traboulsee TL, Moore GR, et al. Magnetic resonance imaging of myelin. *Neurotherapeutics*. 2007;4(3):460-84.
21. Maheras KJ, Peppi M, Ghoddoussi F, Galloway MP, Perrine SA, Gow A. Absence of Claudin 11 in CNS Myelin Perturbs Behavior and Neurotransmitter Levels in Mice. *Sci Rep*. 2018;8(1):3798.
22. Janowska J, Sypecka J. Therapeutic Strategies for Leukodystrophic Disorders Resulting from Perinatal Asphyxia: Focus on Myelinating Oligodendrocytes. *Mol Neurobiol*. 2018;55(5):4388-402.
23. Vancamp P, Demeneix BA, Remaud S. Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency: Delayed or Permanent Hypomyelination? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:283.
24. Smaga I. Understanding the Links among Maternal Diet, Myelination, and Depression: Preclinical and Clinical Overview. *Cells*. 2022;11(3):540.
25. Frankowska M, Surówka P, Gawlińska K, Borczyk M, Korostyński M, Filip M, et al. A maternal high-fat diet during pregnancy and lactation induced depression-like behavior in offspring and myelin-related changes in the rat prefrontal cortex. *Front Mol Neurosci*. 2024;16:1303718.
26. Sacchet MD, Gotlib IH. Myelination of the brain in Major Depressive Disorder: An in vivo quantitative magnetic resonance imaging study. *Sci Rep*. 2017;7(1):2200.
27. Mader S, Ho S, Wong HK, Baier S, Winklmeier S, Riemer C, et al. Dissection of complement and Fc-receptor-mediated pathomechanisms of autoantibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023;120(13):e2300648120.
28. Sibille E, Wang Y, Joeyen-Waldorf J, Gaiteri C, Surget A, Oh S, et al. A molecular signature of depression in the amygdala. *Am J Psychiatry*. 2009;166(9):1011-24.
29. Boda E. Myelin and oligodendrocyte lineage cell dysfunctions: New players in the etiology and treatment of depression and stress-related disorders. *Eur J Neurosci*. 2019.
30. van Kerkhof LW, Damsteegt R, Trezza V, Voorn P, Vanderschuren LJ. Social play behavior in adolescent rats is mediated by functional activity in medial prefrontal cortex and striatum. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(10):1899-909.
31. Wong HS, Edwards P. Nature or nurture: a systematic review of the effect of socio-economic status on the developmental and cognitive outcomes of children born preterm. *Matern Child Health J*. 2013;17(9):1689-700.
32. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of environmental enrichment. *Nat Rev Neurosci*. 2000;1(3):191-8.
33. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. The Importance of Marine Omega-3s for Brain Development and the Prevention and Treatment of Behavior, Mood, and Other Brain Disorders. *Nutrients*. 2020;12(8).
34. Martins JG, Bentsen H, Puri BK. Eicosapentaenoic acid appears to be the key omega-3 fatty acid component associated with efficacy in major depressive disorder: a critique of Bloch and Hannestad and updated meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1144-9; discussion 63-7.
35. Liu CW, Liao KH, Tseng H, Wu CM, Chen HY, Lai TW. Hypothermia but not NMDA receptor antagonism protects against stroke induced by distal middle cerebral arterial occlusion in mice. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229499.
36. Li S, Li R, Hu X, Zhang Y, Wang D, Gao Y, et al. Omega-3 supplementation improves depressive symptoms, cognitive function and niacin skin flushing response in adolescent depression: A randomized controlled clinical trial. *J Affect Disord*. 2024;345:394-403.
37. Zailani H, Wu SK, Yang KJ, Malau IA, Liao HF, Chung YL, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of relapse in patients with stable bipolar disorder: A 6-month pilot randomized controlled trial. *Psychiatry Res*. 2024;331:115633.
38. Jin J, Xu Z, Beevers SD, Huang J, Kelly F, Li G. Long-term ambient ozone, omega-3 fatty acid, genetic susceptibility, and risk of mental disorders among middle-aged and older adults in UK biobank. *Environ Res*. 2023;243:117825.
39. Tatebayashi Y, Nihonmatsu-Kikuchi N, Hayashi Y, Yu X, Soma M, Ikeda K. Abnormal fatty acid composition in the frontopolar cortex of patients with affective disorders. *Transl Psychiatry*. 2012;2(12):e204.

40. Jastrzębska J, Frankowska M, Wesołowska J, Filip M, Smaga I. Dietary Intervention with Omega-3 Fatty Acids Mitigates Maternal High-Fat Diet-Induced Behavioral and Myelin-Related Alterations in Adult Offspring. *Curr Neuropharmacol*. 2025, 23(3):329-348.
41. Peng Z, Zhang C, Yan L, Zhang Y, Yang Z, Wang J, et al. EPA is More Effective than DHA to Improve Depression-Like Behavior, Glia Cell Dysfunction and Hippocampal Apoptosis Signaling in a Chronic Stress-Induced Rat Model of Depression. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5).
42. Wang T, Niu K, Fan A, Bi N, Tao H, Chen XT, et al. Dietary intake of polyunsaturated fatty acids alleviates cognition deficits and depression-like behaviour via cannabinoid system in sleep deprivation rats. *Behav Brain Res*. 2020;384:112545.
43. Song C, Manku MS, Horrobin DF. Long-chain polyunsaturated fatty acids modulate interleukin-1 β -induced changes in behavior, monoaminergic neurotransmitters, and brain inflammation in rats. *J Nutr*. 2008;138(5):954-63.
44. Lucas M, Mirzaei F, O'Reilly EJ, Pan A, Willett WC, Kawachi I, et al. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of clinical depression in women: a 10-y prospective follow-up study. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(6):1337-43.
45. Aston C, Jiang L, Sokolov BP. Transcriptional profiling reveals evidence for signaling and oligodendroglial abnormalities in the temporal cortex from patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2005;10(3):309-22.
46. Barley K, Dracheva S, Byne W. Subcortical oligodendrocyte- and astrocyte-associated gene expression in subjects with schizophrenia, major depression and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2009;112(1-3):54-64.
47. Liu J, Dietz K, DeLoyht JM, Pedre X, Kelkar D, Kaur J, et al. Impaired adult myelination in the prefrontal cortex of socially isolated mice. *Nat Neurosci*. 2012;15(12):1621-3.
48. Lehmann ML, Weigel TK, Elkahloun AG, Herkenham M. Chronic social defeat reduces myelination in the mouse medial prefrontal cortex. *Sci Rep*. 2017;7:46548.
49. Vines A, Delattre AM, Lima MM, Rodrigues LS, Suchecki D, Machado RB, et al. The role of 5-HT_{1A} receptors in fish oil-mediated increased BDNF expression in the rat hippocampus and cortex: a possible antidepressant mechanism. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):184-91.
50. Chalon S, Delion-Vancassel S, Belzung C, Guilloteau D, Leguisquet AM, Besnard JC, et al. Dietary fish oil affects monoaminergic neurotransmission and behavior in rats. *J Nutr*. 1998;128(12):2512-9.
51. Hadjighassem M, Kamalidehghan B, Shekarri N, Baseerat A, Molavi N, Mehrpour M, et al. Oral consumption of α -linolenic acid increases serum BDNF levels in healthy adult humans. *Nutr J*. 2015;14:20.
52. Venna VR, Deplanque D, Allet C, Belarbi K, Hamdane M, Bordet R. PUFA induce antidepressant-like effects in parallel to structural and molecular changes in the hippocampus. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(2):199-211.
53. Dunn GA, Bale TL. Maternal high-fat diet effects on third-generation female body size via the paternal lineage. *Endocrinology*. 2011;152(6):2228-36.
54. Franklin TB, Russig H, Weiss IC, Gräff J, Linder N, Michalon A, et al. Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biol Psychiatry*. 2010;68(5):408-15.
55. Smaga I, Bystrowska B, Gawliński D, Pomierny B, Stankowicz P, Filip M. Antidepressants and changes in concentration of endocannabinoids and N-acyl ethanolamines in rat brain structures. *Neurotox Res*. 2014;26(2):190-206.
56. Smaga I, Bystrowska B, Gawliński D, Przeglasiński E, Filip M. The endocannabinoid/endovanilloid system and depression. *Curr Neuropharmacol*. 2014;12(5):462-74.
57. Smaga I, Jastrzębska J, Zaniewska M, Bystrowska B, Gawliński D, Faron-Gorecka A, et al. Changes in the Brain Endocannabinoid System in Rat Models of Depression. *Neurotox Res*. 2017.
58. Smaga I, Zaniewska M, Gawliński D, Faron-Górecka A, Szafranski P, Cegła M, et al. Changes in the cannabinoid receptors in rats following treatment with antidepressants. *Neurotoxicology*. 2017;63:13-20.

59. Smaga I, Gawliński D, Brodowicz J, Filip M. Brain region-dependent changes in the expression of endocannabinoid-metabolizing enzymes in rats following antidepressant drugs. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(5).
60. Hill MN, Patel S, Carrier EJ, Rademacher DJ, Ormerod BK, Hillard CJ, et al. Downregulation of endocannabinoid signaling in the hippocampus following chronic unpredictable stress. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(3):508-15.
61. Aso E, Ozaita A, Valdizan EM, Ledent C, Pazos A, Maldonado R, et al. BDNF impairment in the hippocampus is related to enhanced despair behavior in CB1 knockout mice. *J Neurochem*. 2008;105(2):565-72.
62. Steiner MA, Marsicano G, Nestler EJ, Holsboer F, Lutz B, Wotjak CT. Antidepressant-like behavioral effects of impaired cannabinoid receptor type 1 signaling coincide with exaggerated corticosterone secretion in mice. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(1):54-67.
63. Gawliński D, Gawlińska K, Smaga I. Maternal High-Fat Diet Modulates Cnr1 Gene Expression in Male Rat Offspring. *Nutrients*. 2021;13(8):2885.
64. Liu YP, Wu X, Meng JH, Yao J, Wang BJ. Functional Analysis of the 3' Untranslated Region of the Human GRIN1 Gene in Regulating Gene Expression in vitro. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:2361-70.
65. Dias-Rocha CP, Almeida MM, Santana EM, Costa JCB, Franco JG, Pazos-Moura CC, et al. Maternal high-fat diet induces sex-specific endocannabinoid system changes in newborn rats and programs adiposity, energy expenditure and food preference in adulthood. *J Nutr Biochem*. 2018;51:56-68.
66. Wanet A, Tacheny A, Arnould T, Renard P. miR-212/132 expression and functions: within and beyond the neuronal compartment. *Nucleic Acids Res*. 2012;40(11):4742-53.
67. Tozuka Y, Kumon M, Wada E, Onodera M, Mochizuki H, Wada K. Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring. *Neurochem Int*. 2010;57(3):235-47.
68. Smaga I, Sanak M, Filip M. Cocaine-induced changes in the expression of NMDA receptor subunits. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(11):1039-1055.
69. Smaga I, Gawlińska K, Gawliński D, Surówka P, Filip M. A maternal high-fat diet during pregnancy and lactation disrupts short-term memory functions via altered hippocampal glutamatergic signaling in female rat offspring. *Behav Brain Res*. 2023;445:114396.
70. Medina A, Burke S, Thompson RC, Bunney W, Jr., Myers RM, Schatzberg A, et al. Glutamate transporters: a key piece in the glutamate puzzle of major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2013;47(9):1150-6.
71. Pál B. Involvement of extrasynaptic glutamate in physiological and pathophysiological changes of neuronal excitability. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(16):2917-49.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

5.1. Aktywność naukowa i najważniejsze osiągnięcia przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

W początkowym etapie kariery naukowej w **Katedrze Toksykologii Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum** zajęłam się tematyką stresu oksydacyjnego. Na 1 roku studiów doktoranckich poszerzyłam wykonywane w ramach prac magisterskich badania na temat działania przeciwdepresyjnego N-acetylocysteiny – leku mukolitycznego. Moim kluczowym osiągnięciem było wykazanie, że N-acetylocysteina wykazuje działanie przeciwdepresyjne w modelu bulbektomii u szczurów, co potwierdza jej potencjał jako środka terapeutycznego w depresji. Efekt ten wynikał z jej właściwości antyoksydacyjnych, co wskazuje na rolę stresu oksydacyjnego w patogenezie tej choroby. Wyniki zostały opublikowane w pracy:

1. **Smaga I**, Pomierny B, Krzyżanowska W, Pomierny-Chamioło L, Miszkiewicz J, Niedzielska E, Ogórka A, Filip M. *N-acetylcysteine possesses antidepressant-like activity through reduction of oxidative stress: behavioral and biochemical analyses in rats*. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2012, 39(2):280-7 (współczynnik wpływu = 3,552, KBN/MNiSW = 30, liczba cytowań = 68).

Następnie w ramach tej tematyki opublikowałam 2 prace przeglądowe na temat roli stresu oksydacyjnego w różnych chorobach neuropsychiatrycznych i neurorozwojowych oraz rozdział w książce na temat roli neurotoksyczności w patogenezie depresji.

2. Moniczewski A, Gawlik M, **Smaga I**, Niedzielska E, Krzek J, Przeglasiński E, Pera J, Filip M. *Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 1. Chemical aspects and biological sources of oxidative stress in the brain*. Pharmacological Reports, 2015, 67(3):560-8 (współczynnik wpływu = 2,251, KBN/MNiSW = 25, liczba cytowań = 46).
3. **Smaga I**, Niedzielska E, Gawlik M, Moniczewski A, Krzek J, Przeglasiński E, Pera J, Filip M. *Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 2. Depression, anxiety, schizophrenia and autism*. Pharmacological Reports, 2015, 67(3):569-80 (współczynnik wpływu = 2,251, KBN/MNiSW = 25, liczba cytowań = 207).
4. **Smaga I**, Krzyżanowska W, Pomierny B, Budziszewska B, Pilc A, Nowak G. *The role of neurotoxicity in depression*. Handbook of Neurotoxicity. Springer, 2014. MEiN: 15.

W ramach grantu „Rola układu endokannabinoidowego w patogenezie depresji i w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych” (2012/05/B/NZ7/02589, NCN, OPUS, kierownik: Prof. dr hab. Małgorzata Filip), którego byłam głównym wykonawcą i który stanowił również podstawę moich badań w trakcie doktoratu zgłębiałam mechanizmy zaangażowane w patogenezę depresji oraz w mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych z uwzględnieniem wszystkich komponentów układu endokannabinoidowego. Jednym

z istotnych osiągnięć tych badań było wykrycie zmian charakterystycznych dla chronicznie podawanych leków przeciwdepresyjnych o różnym mechanizmie działania. Wynikiem tych badań w trakcie doktoratu była praca przeglądowa oraz praca badawcza:

5. **Smaga I**, Bystrowska B, Gawliński D, Pomierny B, Stankowicz P, Filip M. *Antidepressants and changes in concentration of endocannabinoids and Nacylethanolamines in rat brain structures*. Neurotoxicity Research, 2014, 26(2):190206 (współczynnik wpływu = 3,538, KBN/MNiSW = 25, liczba cytowań = 46).
6. **Smaga I**, Bystrowska B, Gawliński D, Przeglasiński E, Filip M. *The endocannabinoid/endovanilloid system and depression*. Current Neuropharmacology, 2014, 12(5):462-74 (współczynnik wpływu = 3,049, KBN/MNiSW = 35, liczba cytowań = 31).

W ramach grantu „Układ endokannabinoidowy mózgu jako obiekt badań nad mechanizmami uzależnienia od kokainy” (N N404 273 040, NCN, OPUS, kierownik: dr hab. Beata Bystrowska) opracowałyśmy metodę oznaczanie endokannabinoidów i N-acylethanolamin w tkance mózgowej przy użyciu spektrometrii masowej sprzężonej z wysokosprawną chromatografią cieczową.

7. Bystrowska B, **Smaga I**, Tyszką-Czochara M, Filip M. *Troubleshooting in LCMS/MS method for determining endocannabinoid and endocannabinoid-like molecules in rat brain structures applied to assessing the brain endocannabinoid/endovanilloid system significance*. Toxicology Mechanisms and Methods, 2014, 24(4):315-22 (współczynnik wpływu = 1,517, KBN/MNiSW = 15, liczba cytowań = 33).

Kolejno przeprowadziłam oznaczenia endokannabinoidów w strukturach mózgu szczurów po procedurze samopodawania kokainy i po okresie wygaszenia. W pracy wykazałyśmy, że samopodawanie kokainy u szczurów powoduje znaczące zmiany w poziomach endokannabinoidów i N-acylethanolamin w różnych strukturach mózgu, co sugeruje, że te lipidowe cząsteczki odgrywają kluczową rolę w procesach wzmacniania i wygaszania zachowań związanych z uzależnieniem.

8. Bystrowska B, **Smaga I**, Frankowska M, Filip M. *Changes in endocannabinoid and N-acylethanolamine levels in rat brain structures following cocaine self-administration and extinction training*. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2014, 50:1-10 (współczynnik wpływu = 3,689, KBN/MNiSW = 35, liczba cytowań = 13).

W ramach grantu „Charakterystyka wybranych receptorów glutaminianergicznych (jono- i metabotropowych) w mechanizmie uzależnienia od kokainy” (N N401 545340, NCN, OPUS, kierownik; dr hab. Lucyna Pomierny-Chamioło), którego byłam wykonawcą, wykazałyśmy, że samopodawanie kokainy prowadzi do specyficznych zmian w ekspresji białek receptorów mGluR(5) oraz podjednostek receptorów NMDA w różnych strukturach mózgu u szczurów.

9. Pomierny-Chamiolo L, Miszkiewicz J, Frankowska M, Pomierny B, Niedzielska E, **Smaga I**, Fumagalli F, Filip M. *Withdrawal from cocaine self-administration and yoked cocaine delivery dysregulates glutamatergic mGlu5 and NMDA receptors in the rat brain*. Neurotoxicity Research, 2015, 27(3):246-58 (współczynnik wpływu = 3,140, KBN/MNiSW = 25, liczba cytowań = 30).

W ramach współpracy z Zakładem Farmakologii Uzależnień Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie przeprowadziliśmy badanie, w którym wykazaliśmy, że szczury Wistar-Kyoto o fenotypie depresyjnym wykazały zmniejszone spożycie kokainy oraz mniejszą liczbę naciśnień dźwigni podczas samopodawania kokainy, a także specyficzne zmiany w poziomach neuroprzekazników w strukturach mózgu związanych z depresją i uzależnieniem.

10. Jastrzębska J, Frankowska M, Szumiec Ł, Sadakierska-Chudy A, Haduch A, **Smaga I**, Bystrowska B, Daniel WA, Filip M. *Cocaine self-administration in Wistar-Kyoto rats: a behavioral and biochemical analysis*, Behavioural Brain Research, 2015, 293:62-73 (współczynnik wpływu = 3,002, KBN/MNiSW = 30, liczba cytowań = 20).

W kolejnym badaniu, które przeprowadziłam wspólnie z Zakładem Farmakologii Uzależnień, wykazaliśmy, że sygnalizacja receptora A(2A) może przeciwdziałać zachowaniom związanym z nagrodą nikotynową i może być potencjalnym celem leczenia uzależnienia od nikotyny.

11. Jastrzębska J, Nowak E, **Smaga I**, Bystrowska B, Frankowska M, Bader M, Filip M, Fuxe K. *Adenosine (A)2A receptor modulation of nicotine-induced locomotor sensitization. A pharmacological and transgenic approach*. Neuropharmacology, 2014, 81:318-26 (współczynnik wpływu = 5,106, KBN/MNiSW = 40, liczba cytowań = 19).

W ramach współpracy z Zakładem Biochemii Toksykologicznej Wydziału Farmaceutycznego UJ CM brałam udział w badaniach nad neurotoksycznymi efektami eterów. Nasze badania wykazały, że 4-tygodniowe podawanie mieszaniny eterów glikolowych zmniejszyło całkowitą pojemność antyoksydacyjną, zwiększyło peroksydację lipidów oraz podniosło aktywność kaspazy-3 w strukturach mózgowych szczurów, co może wskazywać na ich szkodliwe działanie na komórki układu nerwowego.

12. Pomierny B, Starek A, Krzyżanowska W, Starek-Swiechowicz B, **Smaga I**, Pomierny-Chamiolo L, Regulska M, Budziszewska B. *Potential neurotoxic effect of ethylene glycol ethers mixtures*. Pharmacological Reports, 2013, 65(5):1415-21 (współczynnik wpływu = 2,165, KBN/MNiSW = 25, liczba cytowań = 13).
13. Pomierny B, Krzyżanowska W, **Smaga I**, Pomierny-Chamiolo L, Stankowicz P, Budziszewska B. *Ethylene glycol ethers induce oxidative stress in the rat brain*. Neurotoxicity Research, 2014, 26(4):422-9 (współczynnik wpływu = 3,538, KBN/MNiSW = 25, liczba cytowań = 12).

5.1.1. Najważniejsze osiągnięcia przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

Najważniejsze osiągnięcia:

- **Odkrycie przeciwdepresyjnego działania N-acetylocysteiny** – po raz pierwszy wykazałam, że N-acetylocysteina wywołuje efekty przeciwdepresyjne u szczurów, co związane jest z jej działaniem antyoksydacyjnym.
- **Stres oksydacyjny w chorobach neuropsychiatrycznych** – w pracach przeglądowych opisałam rolę stresu oksydacyjnego w patogenezie depresji, schizofrenii, lęku i autyzmu, co przyczyniło się do lepszego zrozumienia mechanizmów tych zaburzeń.
- **Endokannabinoidy a depresja** – w badaniach nad układem endokannabinoidowym wykazałam, że leki przeciwdepresyjne powodują zmiany w poziomach endokannabinoidów w mózgu, co może wpływać na ich skuteczność terapeutyczną.
- **Opracowanie metody analizy endokannabinoidów** – zwalidowałam metodę oznaczania endokannabinoidów w mózgu.
- **Zmiany w receptorach glutaminianergicznych w uzależnieniu od kokainy** – wykazałam, że samopodawanie kokainy prowadzi do specyficznych zmian w ekspresji receptorów mGluR(5) i NMDA w mózgu szczurów, co ma istotne znaczenie w mechanizmach uzależnienia.

5.1.2. Podsumowanie dorobku naukowego przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

Liczba publikacji w bazie JCR: **12 i 1** rozdział

Liczba publikacji w bazie JCR jako pierwszy autor: **5**

Sumaryczny IF: **36,798**

Łączna liczba punktów MNiSW: **335**

5.2. Aktywność naukowa po uzyskaniu stopnia naukowego doktora

Po uzyskaniu stopnia doktora jednym z moich osiągnięć było opublikowanie wyników pracy doktorskiej, które dotyczyły zmian w układzie endokannabinoidowym w zwierzęcych modelach depresji (indukowanej – model bulbektomii oraz genetycznej – szczury Wistar Kyoto) oraz po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych. W moich badaniach z zastosowaniem zwierzęcych modeli depresji wykazałam, że układ endokannabinoidowy ulega różnokierunkowym zmianom, które zależą zarówno od struktury mózgu, jak i od czynnika indukującego depresję. W obu modelach zaobserwowałam zmniejszenie poziomu anandamidu w prążkowie grzbietowym, co może być związane z anhedonią, jednym z kluczowych objawów depresji. Z kolei chroniczne podawanie leków przeciwdepresyjnych prowadziło do wzrostu poziomu anandamidu w tej strukturze mózgu. Badania te przyczyniły się do zgłębienia mechanizmów zaangażowanych w patogenezę depresji oraz w mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych z uwzględnieniem wszystkich komponentów układu endokannabinoidowego, czego owocem były kolejne 3 prace badawcze.

1. **Smaga I**, Jastrzębska J, Zaniewska M, Bystrowska B, Gawliński D, Faron-Górecka A, Broniowska Ż, Miszkiewicz J, Filip M. *Changes in the Brain Endocannabinoid System in Rat Models of Depression*. Neurotoxicity Research, 2017, 31(3):421-435 (współczynnik wpływu = 3,186, KBN/MNiSW = 25, liczba cytowań = 37).
2. **Smaga I**, Zaniewska M, Gawliński D, Faron-Górecka A, Szafranski P, Cegła M, Filip M. *Changes in the cannabinoids receptors in rats following treatment with antidepressants*. Neurotoxicology, 2017, 63:13-20 (współczynnik wpływu = 3,076, KBN/MNiSW = 30, liczba cytowań = 21).
3. **Smaga I**, Gawliński D, Brodowicz J, Filip M. *Brain region-dependent changes in the expression of endocannabinoid-metabolizing enzymes in rats following antidepressant drugs*. Journal of Physiology and Pharmacology, 2019, 70(5) (współczynnik wpływu = 2,644, KBN/MNiSW = 70, liczba cytowań = 6).

Kontynuując temat zmian adaptacyjnych po lekach przeciwdepresyjnych sprawdziliśmy wpływ tych leków na receptor 5-HT_{2A}. Uzyskane przez nas wyniki wskazały na różną wrażliwość receptorów 5-HT_{2A} w mózgu w zależności od schematu podawania leków przeciwdepresyjnych i regionów mózgu szczurów. Zmniejszenie znakowania receptorów 5-HT_{2A} w skorupie jądra półleżącego, wywołane przez leki przeciwdepresyjne o różnych podstawowych mechanizmach działania, wydaje się być wspólnym mechanizmem związanym z efektem leczenia depresji.

4. Gawliński D, **Smaga I**, Zaniewska M, Gawlińska K, Faron-Górecka A, Filip M. *Adaptive mechanisms following antidepressant drugs: Focus on serotonin 5-HT_{2A} receptors*. Pharmacological Reports, 2019, 71(6):994-1000. (współczynnik wpływu = 2,754, KBN/MNiSW = 70, liczba cytowań = 12).

W kolejnym badaniu w ramach grantu dr hab. Beaty Bystrowskiej przedstawiłyśmy mocne dowody na rolę układu endokannabinoidowego oraz niekannabinoidowych cząsteczek lipidowych, takich jak N-acyloetanoloaminy, w mechanizmie nagrody i objawach odstawienia kokainy.

5. Bystrowska B, Frankowska M, **Smaga I**, Pomierny-Chamioło L, Filip M. *Effects of Cocaine Self-Administration and Its Extinction on the Rat Brain Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors*. Neurotoxicity Research, 2018, 34(3):547-558 (współczynnik wpływu = 3,311, KBN/MNiSW = 25, liczba cytowań = 21).
6. Bystrowska B, Frankowska M, **Smaga I**, Niedzielska-Andres E, Pomierny-Chamioło L, Filip M. *Cocaine-Induced Reinstatement of Cocaine Seeking Provokes Changes in the Endocannabinoid and N-Acylethanolamine Levels in Rat Brain Structures*. Molecules, 2019, 24(6):1125 (współczynnik wpływu = 3,267, KBN/MNiSW = 100, liczba cytowań = 20).

W ramach grantu pt. „Ocena zdolności protekcyjnych rezweratrolu i kwercetyny w modelach neurotoksyczności indukowanej glinem i manganem” (2011/01/B/NZ4/00708, NCN, OPUS, kierownik: dr Maciej Gawlik), którego byłam wykonawcą wykazaliśmy, że rezweratrol i kwercytyna efektywnie zmniejszały neurotoksyczność w mózgu, co wskazuje na ich protekcyjne działanie oraz na możliwość zastosowania w klinice.

7. Gawlik M, Gawlik MB, **Smaga I**, Filip M. *Manganese neurotoxicity and protective effects of resveratrol and quercetin in preclinical research*. Pharmacological Reports, 2017, 69(2):322-330 (współczynnik wpływu = 2,787, KBN/MNiSW = 25, liczba cytowań = 14).

Opublikowałam kolejną pracę przeglądową na temat roli stresu oksydacyjnego w różnych chorobach i neurorozwojowych:

8. Niedzielska E, **Smaga I**, Gawlik M, Moniczewski A, Stankowicz P, Pera J, Filip M. *Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases*. Molecular Neurobiology, 2016, 53(6):4094-4125 (współczynnik wpływu = 6,19, KBN/MNiSW = 40, liczba cytowań = 521).

W ramach współpracy z Zakładem Biochemii Toksykologicznej Wydziału Farmaceutycznego UJ CM wykazaliśmy, że niektóre filtry UV wywołują istotne działanie cytotoksyczne na komórki nerwowe SH-SY5Y, prawdopodobnie poprzez nasilanie procesu apoptozy.

9. Broniowska Ż, Pomierny B, **Smaga I**, Filip M, Budziszewska B. *The effect of UV filters on the viability of neuroblastoma (SH-SY5Y) cell line*. Neurotoxicology, 2016, S0161-813X(16)30026-2 (współczynnik wpływu = 3,1, KBN/MNiSW = 30, liczba cytowań = 49).

We współpracy z Katedrą Farmakodynamiki Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego opracowaliśmy przegląd literatury o terapeutycznym potencjale kannabinoidów, zarówno syntetycznych, jak i roślinnych, oraz ich interakcjach z lekami stosowanymi w leczeniu zespołu uzależnienia i odstawienia alkoholu.

10. Kleczkowska P, **Smaga I**, Filip M, Bujalska-Zadrozny M. *Cannabinoid ligands and alcohol addiction: promising therapeutic tool or a humbug? – a review*. Neurotoxicity Research, 2016, 29(1):173-96 (współczynnik wpływu = 2,942, KBN/MNiSW = 25, liczba cytowań = 16).
11. Kleczkowska P, **Smaga I**, Filip M, Bujalska-Zadrozny M. *Are Alcohol Anti-relapsing and Alcohol Withdrawal Drugs Useful in Cannabinoid Users?* Neurotoxicity Research, 2016, 30(4):698-714 (współczynnik wpływu = 2,942, KBN/MNiSW = 25, liczba cytowań = 1).

W ramach współpracy z Katedrą Chemii Organicznej Wydziału Farmaceutycznego UJ CM, przebadano serię 1,4-disubstytuowanych oraz 1,4,5-trisubstytuowanych 1,2,3-triazoli. Wykonałam badania nad ich powinowactwem do receptora CB1, co miało na celu stworzenie nowych związków naśladujących nieklasyczne kannabinoidy.

12. Szafrński P, Siwek A, **Smaga I**, Pomierny-Chamioło L, Ilnicki P, Zuchowski G, Nevalainen T, Filip M, Zajdel P, Cegła MT. *Synthesis, relative configuration and CB1 receptor affinity studies for a set of 1,2,3-triazole derivatives*. Journal of Molecular Structure, 2023, 1282(2):135223 (współczynnik wpływu = 4,0, KBN/MNiSW = 70, liczba cytowań = 1).

W kolejnym etapie mojej kariery podjęłam pracę na stanowisku asystent („post-doc”) w **Zakładzie Biologii Molekularnej i Genetyki Klinicznej, II Katedry Chorób Wewnętrznych, Wydziału Lekarskiego, Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum**. Realizowałam grant „Zaburzona interakcja pomiędzy podjednostkami receptora NMDA a białkami rusztowania komórkowego podczas abstynencji kokainowej jako krytyczny punkt w regulacji zachowania poszukiwawczego i nawrotu do nałogu” (2015/17/B/NZ7/02935, NCN, OPUS, kierownik: Prof. dr hab. Małgorzata Filip). Zaburzenia związane z używaniem narkotyków, w tym uzależnienie od kokainy, są spowodowane silnymi powiązaniami między narkotykami a bodźcami związanymi z ich używaniem. Te bodźce stają się silnymi motorami dalszego używania narkotyku i nawrotów po okresie abstynencji. Sugeruje się, że ograniczenie skojarzeń tych wspomnień-narkotyków ma na celu zmniejszenie siły wskazówek w motywowaniu zachowań związanych z poszukiwaniem narkotyków i ich przyjmowaniem. Jednym z kluczowych osiągnięć w tym projekcie było wskazanie istotnej roli receptorów NMDA, z podkreśleniem roli podjednostki GluN2B, w różnych warunkach odstawienia. Wykazaliśmy, że podjednostka GluN2B tworząca kompleks z białkiem rusztowania komórkowego PSD95 stabilizującego receptor NMDA w błonie postsynaptycznej może stanowić krytyczny biomarker charakterystyczny dla zaburzeń plastyczności synaptycznej występujących podczas abstynencji od kokainy oraz marker odpowiedzialny za nawrót zachowań poszukiwawczych kokainy. W ramach projektu poprzez zastosowanie narzędzi behawioralnych, molekularnych i farmakologicznych, wykazaliśmy strukturozależne zmiany

adaptacyjne w mózgu szczurów w różnych warunkach odstawienia w lokalizacji podjednostki receptora NMDA i interakcję z wewnątrzkomórkowymi białkami rusztowania, jak również szereg mechanizmów wewnątrzkomórkowych leżących u podstaw uzależnienia. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że po raz pierwszy wykazaliśmy skuteczność farmakologiczną antagonisty podjednostek GluN2B w hamowaniu nawrotu zachowań poszukiwawczych u szczurów poddanych 10-dniowej abstynencji z wygaszeniem reakcji instrumentalnej w klatkach doświadczalnych oraz przebywających w izolacji socjalnej w klatkach domowych. Co więcej, nasze badania umożliwiły po raz pierwszy zweryfikowanie *in vivo* wykorzystania nowego peptydu Tat-NR2B9c ukierunkowanego na zakłócenie interakcji podjednostki GluN2B z PSD95 w hamowaniu nawrotu zachowań poszukiwawczych u zwierząt, co stanowi kolejne kluczowe osiągnięcie w tematyce uzależnień. Wynikiem tego projektu było opublikowanie 5 prac badawczych oraz 1 pracy przeglądowej, których byłam pierwszym i korespondencyjnym autorem.

13. **Smaga I**, Wydra K, Frankowska M, Fumagalli F, Sanak M, Filip M. *Cocaine Self-Administration and Abstinence Modulate NMDA Receptor Subunits and Active Zone Proteins in the Rat Nucleus Accumbens*. *Molecules*, 2020, 25(15):3480 (współczynnik wpływu = 4,412, KBN/MNiSW = 100, liczba cytowań = 10).
14. **Smaga I**, Wydra K, Piechota M, Caffino L, Fumagalli F, Sanak M, Filip M. *Cocaine abstinence modulates NMDA receptor subunit expression: An analysis of the GluN2B subunit in cocaine-seeking behavior*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2021, 109:110248 (współczynnik wpływu = 5,201, KBN/MNiSW = 100, liczba cytowań = 6).
15. **Smaga I**, Wydra K, Suder A, Frankowska M, Sanak M, Caffino L, Fumagalli F, Filip M. *The NMDA Receptor Subunit (GluN1 and GluN2A) Modulation Following Different Conditions of Cocaine Abstinence in Rat Brain Structures*. *Neurotoxicity Research*, 2021, 39(3):556-565 (współczynnik wpływu = 3,978, KBN/MNiSW = 70, liczba cytowań = 5).
16. **Smaga I**, Wydra K, Suder A, Sanak M, Caffino L, Fumagalli F, Filip M. *Enhancement of the GluN2B subunit of glutamatergic NMDA receptors in rat brain areas after cocaine abstinence*. *Journal of Psychopharmacology*, 2021, 35(10):1226-123 (współczynnik wpływu = 4,562, KBN/MNiSW = 140, liczba cytowań = 2).
17. **Smaga I**, Wydra K, Witek K, Surówka P, Suder A, Pieniążek R, Caffino L, Fumagalli F, Sanak M, Filip M. *Intravenous administration of Tat-NR2B9c peptide, a PSD95 inhibitor, attenuates reinstatement of cocaine-seeking behavior in rats*. *Behavioural Brain Research*, 2022, 416:113537 (współczynnik wpływu = 2,7, KBN/MNiSW = 100, liczba cytowań = 2).
18. **Smaga I**, Sanak M, Filip M. *Cocaine-induced Changes in the Expression of NMDA Receptor Subunits*. *Current Neuropharmacology*, 2019, 17(11):1039-1055 (współczynnik wpływu = 4,668, KBN/MNiSW = 140, liczba cytowań = 20).

W trakcie stażu podoktorskiego podnosiłam swoje kwalifikacje w ramach międzynarodowych staży szkoleniowych. Współpracowałam z **Pracownią Farmakologii i Psychiatrii Molekularnej na Uniwersytecie w Mediolanie, Włochy** oraz uczestniczyłam w badaniach zespołu Prof. Fumagalli, które bezpośrednio wiązały się z tematyką moich badań. W ramach programu PROM finansowanych przez NAWA uczestniczyłam w stażu naukowym

w tej pracowni. W trakcie stażu analizowałam frakcję postsynaptyczną neuronów w strukturach mózgowych, badałam zmiany w poziomie białek podjednostek receptora NMDA oraz badanie kompleksów białkowych metodą ko-immunoprecypitacji. Głównym celem tej współpracy było poznanie mechanizmów molekularnych zaburzeń psychicznych, wdrożenie nowoczesnych technik badawczych w laboratorium w Krakowie. Uczestniczyłam również w stażu szkoleniowym w **Uniwersytecie Florenckim, w Europejskim Laboratorium Spektroskopii Nieliniowej (LENS)** w ramach wymiany Erasmus+. Zespół Neuroobrazowania w laboratorium Prof. Francesco Pavone opracowuje i stosuje innowacyjne technologie optyczne do badania struktury i funkcji mózgu. Główną ideą szkolenia było nabycie wiedzy z zakresu analizy danych fizjologicznych, morfologicznych i danych molekularnych. Podczas tej wizyty byłam zaangażowana w aktualnie prowadzone badania zespołu Prof. Pavone i przeszkolona w zakresie analizy danych biomedycznych obrazowania i neuroobrazowania, a także podstawowych założeń uczenia maszynowego.

Następnie (do chwili obecnej) zostałam adiunktem w **Zakładzie Farmakologii Uzależnień Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie**. Początkowo moje badania koncentrowały się na dalszym zgłębianiu tematyki uzależnień od kokainy. W ramach badań nad uzależnieniem od kokainy, skoncentrowałam się na analizie zmian molekularnych i neurochemicznych w mózgu szczurów po okresie abstynencji od kokainy. Osiągnięciem tych badań było wykazanie, że blokada neuronalnej syntazy tlenku azotu (nNOS) w jądrze półleżącym zmniejsza poszukiwanie kokainy u szczurów, co wskazuje na potencjalne zastosowanie inhibitorów nNOS w terapii uzależnienia od kokainy. Kolejne badania zidentyfikowały zmiany w ekspresji transporterów glutaminianu oraz receptorów 5-HT_{2C} w strukturach mózgu, sugerując nowe cele molekularne dla leczenia zaburzeń związanych z kokainą oraz współwystępującej depresji.

19. **Smaga I**, Gawlińska K, Frankowska M, Wydra K, Sadakierska-Chudy A, Suder A, Piechota M, Filip M. *Extinction Training after Cocaine Self-Administration Influences the Epigenetic and Genetic Machinery Responsible for Glutamatergic Transporter Gene Expression in Male Rat Brain*. Neuroscience, 2020, 451:99-110 (współczynnik wpływu = 3,59, KBN/MNiSW = 140, liczba cytowań = 13).
20. Jastrzębska J, Frankowska M, **Smaga I**, Hubalewska-Mazgaj M, Suder A, Pieniążek R, Przeglasiński E, Filip M. *Evaluation of the 5-HT_{2C} receptor drugs RO 60-0175, WAY 161503 and mirtazepine in a preclinical model of comorbidity of depression and cocaine addiction*. Pharmacological Reports, 2023;75(1):99-118 (współczynnik wpływu = 3,6, KBN/MNiSW = 140, liczba cytowań = 4).
21. Frankowska M, **Smaga I**, Gawlińska K, Pieniążek R, Filip M. *Further proof on the role of accumbal nNOS in cocaine-seeking behavior in rats*. Pharmacological Reports, 2024, 76(2):338-347 (współczynnik wpływu = 3,6, KBN/MNiSW = 100, liczba cytowań = 1).

Dodatkowo, przeprowadziłam przeglądy literatury dotyczące zastosowania N-acetylocysteiny w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych oraz uzależnień, roli serotoniny w uzależnieniu od nikotyny oraz neurotoksyczności w depresji.

22. **Smaga I**, Frankowska M, Filip M. *N-acetylcysteine as a new prominent approach for treating psychiatric disorders*. British Journal of Pharmacology, 2021, 178(13):2569-2594 (współczynnik wpływu = 9,473, KBN/MNiSW = 140, liczba cytowań = 37).
23. **Smaga I**, Frankowska M, Filip M. *N-acetylcysteine in substance use disorder: a lesson from preclinical and clinical research*. Pharmacological Reports, 2021, 73(5):1205-1219 (współczynnik wpływu = 3,919, KBN/MNiSW = 100, liczba cytowań = 17).
24. Filip M, **Smaga I**, Przegalinski E. *The role of serotonin in nicotine abuse and addiction*. Handbook of Behavioral Neuroscience. Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin. Second Edition. Elsevier, 2020, 31, 829-841, MEiN: 75.
25. **Smaga I**, Krzyżanowska W, Pomierny B, Maciejska A, Skórkowska A, Budziszewska B, Pile A, Nowak G. *Neurotoxicity in Depression*. Handbook of Neurotoxicity – second edition. Springer, 2021, MEiN: 75.

W ramach współpracy z **Center for Addiction Research and Education na Uniwersytecie Florydy w Gainesville, USA**, przygotowałam również przegląd literatury dotyczący molekularnych zmian wywołanych przez antybiotyki β -laktamowy ceftriakson w zwierzęcych modelach uzależnienia i chorób neurologicznych.

26. **Smaga I**, Fierro D, Mesa J, Filip M, Knackstedt LA. *Molecular changes evoked by the beta-lactam antibiotic ceftriaxone across rodent models of substance use disorder and neurological disease*. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2020, 115:116-130 (współczynnik wpływu = 8,989, KBN/MNiSW = 200, liczba cytowań = 40).

W ramach współpracy z **Kliniką Uniwersytecką Erlangen, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Norymberga, Niemcy** (projekt wymiany bilateralnej "Rola neutralnej sfingomielinazy w uzależnieniu od alkoholu", PPN/BIL/2018/1/00004, NAWA, główny wykonawca), moje osiągnięcie polegało na wykazaniu kluczowej roli neutralnej sfingomielinazy (NSM) w mechanizmach uzależnienia od alkoholu oraz jego powiązania z depresją i zaburzeniami kostnymi. Badania na modelach zwierzęcych oraz analizach genetycznych ujawniły, że nadaktywność NSM sprzyja rozwojowi uzależnienia poprzez wpływ na układy nagrody i emocji. Odkryliśmy także, że poziom NSM w surowicy może być markerem narażenia na kokainę, a aktywność enzymu reguluje plastyczność synaptyczną oraz pamięć motywowaną apetytywnie. Osiągnięciem było również wykazanie istotnych różnic płciowych w działaniu NSM, co wskazuje na specyficzne mechanizmy molekularne u mężczyzn i kobiet związane z nadużywaniem alkoholu i zaburzeniami emocjonalnymi. W ramach tego projektu odbyłam również dwie wizyty studyjne w Klinice Uniwersyteckiej

Erlangen, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Norymberga, Niemcy, gdzie wygłosiłam wykład na temat prowadzonych przeze mnie badań.

27. Müller CP, Kalinichenko LS, Tiesel J, Witt M, Stöckl T, Sprenger E, Fuchser J, Beckmann J, Praetner M, Huber SE, Amato D, Mühle C, Büttner C, Ekici AB, **Smaga I**, Pomierny-Chamiolo L, Pomierny B, Filip M, Eulenburg V, Gulbins E, Lourdasamy A, Reichel M, Kornhuber J. *Paradoxical antidepressant effects of alcohol are related to acid sphingomyelinase and its control of sphingolipid homeostasis*. Acta Neuropathologica, 2017, 133(3):463-483 (współczynnik wpływu = 15,876, KBN/MNiSW = 45, liczba cytowań = 67).
28. Frankowska M, Jesus FM, Mühle C, Pacheco JVN, Maior RS, Sadakierska-Chudy A, **Smaga I**, Piechota M, Kalinichenko LS, Gulbins E, Kornhuber J, Filip M, Müller CP, Barros M. *Cocaine attenuates acid sphingomyelinase activity during establishment of addiction-related behavior-A translational study in rats and monkeys*. Addiction Biology, 2020, e12955 (współczynnik wpływu = 4,093, KBN/MNiSW = 140, liczba cytowań = 2).
29. Kalinichenko LS, Abdel-Hafiz L, Wang AL, Mühle C, Rösel N, Schumacher F, Kleuser B, **Smaga I**, Frankowska M, Filip M, Schaller G, Richter-Schmidinger T, Lenz B, Gulbins E, Kornhuber J, Oliveira AWC, Barros M, Huston JP, Müller CP. *Neutral Sphingomyelinase is an Affective Valence-Dependent Regulator of Learning and Memory*. Cerebral Cortex, 2021, 31(2):1316-1333 (współczynnik wpływu = 4,861, KBN/MNiSW = 140, liczba cytowań = 13).
30. Kalinichenko LS, Mühle C, Jia T, Anderheiden F, Datz M, Eberle AL, Eulenburg V, Granzow J, Hofer M, Hohenschild J, Huber SE, Kämpf S, Kogias G, Lacatusu L, Lugmair C, Taku SM, Meixner D, Tesch N, Praetner M, Rhein C, Sauer C, Scholz J, Ulrich F, Valenta F, Weigand E, Werner M, Tay N, Mc Veigh CJ, Haase J, Wang AL, Abdel-Hafiz L, Huston JP, **Smaga I**, Frankowska M, Filip M, Lourdasamy A, Kirchner P, Ekici AB, Marx LM, Suresh NP, Frischknecht R, Fejtova A, Saied EM, Arenz C, Bozec A, Wank I, Kreitz S, Hess A, Bäuerle T, Ledesma MD, Mitroi DN, Miranda AM, Oliveira TG, Gulbins E, Lenz B, Schumann G, Kornhuber J, Müller CP. *Neutral sphingomyelinase mediates the co-morbidity trias of alcohol abuse, major depression and bone defects*. Molecular Psychiatry, 2021, 26 (12), 7403-7416 (współczynnik wpływu = 13,437, KBN/MNiSW = 200, liczba cytowań = 25).
31. Kalinichenko LS, Mühle C, Jia T, Anderheiden F, Datz M, Eberle AL, Eulenburg V, Granzow J, Hofer M, Hohenschild J, Huber SE, Kämpf S, Kogias G, Lacatusu L, Lugmair C, Taku SM, Meixner D, Sembritzki NK, Praetner M, Rhein C, Sauer C, Scholz J, Ulrich F, Valenta F, Weigand E, Werner M, Tay N, Mc Veigh CJ, Haase J, Wang AL, Abdel-Hafiz L, Huston JP, **Smaga I**, Frankowska M, Filip M, Lourdasamy A, Kirchner P, Ekici AB, Marx LM, Suresh NP, Frischknecht R, Fejtova A, Saied EM, Arenz C, Bozec A, Wank I, Kreitz S, Hess A, Bäuerle T, Ledesma MD, Mitroi DN, Miranda AM, Oliveira TG, Lenz B, Schumann G, Kornhuber J, Müller CP. *Adult alcohol drinking and emotional tone are mediated by neutral sphingomyelinase during development in males*. Cerebral Cortex, 2023, bhac106 (współczynnik wpływu = 2,9, KBN/MNiSW = 140, liczba cytowań = 11).
32. Kalinichenko LS, **Smaga I**, Filip M, Lenz B, Kornhuber J, Müller CP. *Sex-specific effects of different types of prenatal stress on foetal testosterone levels and NMDA expression in mice*. Behavioural Brain Research, 2023, 439:114225 (współczynnik wpływu = 2,6, KBN/MNiSW = 100, liczba cytowań = 1).

W kolejnym badaniu (jako promotor pomocniczy w przewodzie doktorskim mgr Pauliny Dudzik) identyfikowałam różnice w ekspresji genów kodujących receptory serotoninowe 5-HT w hipokampie u szczurów wykazujących wrażliwość i niewrażliwość na negatywną informację zwrotną, co miało na celu lepsze zrozumienie mechanizmów depresji związanych z zaburzeniami poznawczymi. Wyniki badania sugerują, że zwiększona ekspresja receptorów

5-HT_{2A} w brzuszny hipokampie może być związana z wrażliwością na negatywną informację zwrotną, co może odgrywać rolę w mechanizmach depresji.

33. Surowka P, Noworyta K, **Smaga I**, Filip M, Rygula R. *Trait sensitivity to negative feedback in rats is associated with increased expression of serotonin 5-HT_{2A} receptors in the ventral hippocampus*. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2023, 16:1092864 (współczynnik wpływu = 3,5, KBN/MNiSW = 140, liczba cytowań = 1).

Od 2018 roku współpracuję z Katedrą i Zakładem Farmakologii z Farmakodynamiką Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. W ramach grantu „Wpływ podania katynonów, na przykładzie mefedronu w okresie młodzieńczym i na fenotyp dorosłych osobników przedkliniczne badania behawioralne i neurochemiczne nad aktywnością metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej-9 (MMP-9) w mózgu szczurów.” (2017/25/B/NZ7/01845, OPUS, NCN, kierownik: Prof. dr hab. Jolanta H. Kotlińska), którego byłam wykonawcą, moje osiągnięcie polegało na wykazaniu, że wcześniejsze podanie mefedronu zwiększało wrażliwość dorosłych szczurów na nagradzające działanie etanolu, co wiązało się z regulacją receptorów D1, NMDA/GluN2B, MMP-9 i kanałów Cav1.2. Mefedron podany w okresie dojrzewania powodował zaburzenia pamięci przestrzennej u dorosłych szczurów, a trauma w połączeniu z mefedronem nasilała uzależnienie i osłabiała wygaszanie reakcji lękowych.

34. Grochecki P, **Smaga I**, Lopatynska-Mazurek M, Gibula-Tarlowska E, Kedzierska E, Listos J, Talarek S, Marszałek-Grabska M, Hubalewska-Mazgaj M, Korga-Plewko A, Dudka J, Marzec Z, Filip M, Kotlińska JH. *Effects of Mephedrone and Amphetamine Exposure during Adolescence on Spatial Memory in Adulthood: Behavioral and Neurochemical Analysis*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(2):589 (współczynnik wpływu = 6,208, KBN/MNiSW = 140, liczba cytowań = 20).
35. Grochecki P, **Smaga I**, Marszałek-Grabska M, Lopatynska-Mazurek M, Słowik T, Gibula-Tarlowska E, Kedzierska E, Listos J, Filip M, Kotlińska JH. *Alteration of Ethanol Reward by Prior Mephedrone Exposure: The Role of Age and Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23, 2122 (współczynnik wpływu = 5,6, KBN/MNiSW = 140, liczba cytowań = 4).
36. Grochecki P, **Smaga I**, Wydra K, Marszałek-Grabska M, Słowik T, Kedzierska E, Listos J, Gibula-Tarlowska E, Filip M, Kotlińska JH. *Impact of Mephedrone on Fear Memory in Adolescent Rats: Involvement of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) and N-Methyl-D-aspartate (NMDA) Receptor*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(3):1941 (współczynnik wpływu = 4,9, KBN/MNiSW = 140, liczba cytowań = 3).

Nasze badania wykazały również, że układ endokannabinoidowy oraz receptory glutaminianu odgrywają kluczową rolę w regulacji motywacyjnych właściwości alkoholu i zachowań związanych z jego ponownym poszukiwaniem. Ponadto stwierdzono, że wczesne doświadczenia życiowe, takie jak separacja matki, mogą zwiększać podatność na konsumpcję alkoholu oraz wywoływać deficyty w uczeniu się, szczególnie u młodych samic szczurów. Badania z użyciem inhibitora transportera dopaminowego CE-123 wykazały, że związek ten

łagodzi deficyty poznawcze i zaburzenia sygnalizacji dopaminowej, z bardziej zauważalnym efektem u samic, co sugeruje jego potencjalną skuteczność w leczeniu zaburzeń wywołanych stresem, natomiast inhibitor GlyT1 Org24598 łagodzi deficyty pamięci poznawczej i przestrzennej wywołane odstawieniem etanolu.

37. Marszalek-Grabska M, **Smaga I**, Surowka P, Grochecki P, Slowik T, Filip M, Kotlinska JH. *Memantine Prevents the WIN 55,212-2 Evoked Cross-Priming of Ethanol-Induced Conditioned Place Preference (CPP)*. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(15):7940 (współczynnik wpływu = 6,208, KBN/MNiSW = 140, liczba cytowań = 2).
38. Filarowska-Jurko J, Komsta Ł, **Smaga I**, Surowka P, Marszalek-Grabska M, Grochecki P, Nizio D, Filip M, Kotlinska JH. *Maternal Separation Alters Ethanol Drinking and Reversal Learning Processes in Adolescent Rats: The Impact of Sex and Glycine Transporter Type 1 (GlyT1) Inhibitor*. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(10), 5350 (współczynnik wpływu = 5,6, KBN/MNiSW = 140, liczba cytowań = 10).
39. Grochecki P, **Smaga I**, Surowka P, Marszalek-Grabska M, Kalaba P, Dragacevic V, Kotlinska P, Filip M, Lubec G, Kotlinska JH. *Novel Dopamine Transporter Inhibitor, CE-123, Ameliorates Spatial Memory Deficits Induced by Maternal Separation in Adolescent Rats: Impact of Sex*. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(18):10718 (współczynnik wpływu = 5,6, KBN/MNiSW = 140, liczba cytowań = 7).
40. Socha J, Grochecki P, **Smaga I**, Jastrzębska J, Wronikowska-Denysiuk O, Marszalek-Grabska M, Slowik T, Kotlinski R, Filip M, Lubec G, Kotlinska JH. *Social Interaction in Adolescent Rats with Neonatal Ethanol Exposure: Impact of Sex and CE-123, a Selective Dopamine Reuptake Inhibitor*. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(2):1041 (współczynnik wpływu = 4,9, KBN/MNiSW = 140, liczba cytowań = 3).
41. Socha J, Grochecki P, Marszalek-Grabska M, Skrok A, **Smaga I**, Slowik T, Prazmo W, Kotlinski R, Filip M, Kotlinska JH. *Cannabidiol Protects against the Reinstatement of Oxycodone-Induced Conditioned Place Preference in Adolescent Male but Not Female Rats: The Role of MOR and CB1R*. International Journal of Molecular Sciences, 2024; 25(12):6651 (współczynnik wpływu = 4,9, KBN/MNiSW = 140, liczba cytowań = 1).
42. Filarowska-Jurko J, Grochecki P, Gibuła-Tarlowska E, Listos J, Kedzierska E, Socha J, **Smaga I**, Slowik T, Filip M, Kotlinska JH. *Org24598, a Selective Glycine Transporter 1 (GlyT1) Inhibitor, Reverses Object Recognition and Spatial Memory Impairments Following Binge-like Ethanol Exposure in Rats*. Molecules. 2024; 29(24):6017 (współczynnik wpływu = 4,2, KBN/MNiSW = 140, liczba cytowań = 0).

5.2.1. Najważniejsze osiągnięcia po uzyskaniu stopnia naukowego doktora

- **Endokannabinoidy a depresja:** Wykazałam różnorodne zmiany w układzie endokannabinoidowym w modelach depresji, w tym spadek poziomu anandamidu w prążkowie grzbietowym oraz wzrost jego poziomu po leczeniu przeciwdepresyjnym.
- **Leki przeciwdepresyjne a receptor 5-HT_{2A}:** Wykazałam, że zmniejszona wrażliwość receptorów 5-HT_{2A} w skorupie jądra półleżącego, niezależnie od mechanizmu działania leków przeciwdepresyjnych, stanowi wspólny mechanizm skutecznego leczenia depresji.
- **Układ endokannabinoidowy w uzależnieniu od kokainy:** Wykazałam kluczową rolę endokannabinoidów w mechanizmach uzależnienia od kokainy oraz ich wpływ na wzmacnianie zachowań związanych z nagrodą i wygaszeniem.
- **Neuroprotektoryjny efekt rezweratrolu i kwercetyny:** Rezweratrol i kwercetyna skutecznie zmniejszają neurotoksyczność wywołaną manganem i glinem, co wskazuje na ich potencjał kliniczny.
- **Rola NMDA i GluN2B w uzależnieniu od kokainy:** W badaniach nad uzależnieniem od kokainy zidentyfikowałam podjednostkę GluN2B receptora NMDA w kompleksie z PSD95 jako krytyczny biomarker plastyczności synaptycznej podczas abstynencji oraz kluczowy element nawrotu zachowań poszukiwawczych. Po raz pierwszy potwierdziłam in vivo skuteczność antagonisty GluN2B oraz nowatorskiego peptydu Tat-NR2B9c, który zakłóca interakcje GluN2B z PSD95, skutecznie hamując te zachowania, co może być przełomowym kierunkiem w terapii uzależnień.
- **Nowe cele terapeutyczne:** Zidentyfikowałam zmiany w ekspresji transporterów glutaminianu i receptorów 5-HT_{2C} w strukturach mózgu, co sugeruje nowe cele molekularne dla leczenia uzależnienia od kokainy oraz współwystępującej depresji.
- **Blokada nNOS w jądrze półleżącym:** Blokada neuronalnej syntazy tlenu azotu (nNOS) zmniejsza poszukiwanie kokainy, co wskazuje na potencjalne zastosowanie inhibitorów nNOS w terapii uzależnienia od kokainy.
- **Kluczowa rola neutralnej sфингомielinazy (NSM) w uzależnieniu od alkoholu:** W ramach międzynarodowych badań we współpracy z Kliniką Uniwersytecką Erlangen (Friedrich-Alexander-University Erlangen-Norymberga, Niemcy) nad uzależnieniem od alkoholu wykazałam, że nadaktywność NSM sprzyja rozwojowi uzależnienia poprzez regulację układów nagrody i emocji. NSM została zidentyfikowana jako kluczowy element powiązań między uzależnieniem, depresją a zaburzeniami kostnymi.
- **Różnice płciowe w działaniu NSM:** Badania ujawniły istotne różnice płciowe w działaniu NSM, wskazując na specyficzne mechanizmy molekularne związane z nadużywaniem alkoholu i zaburzeniami emocjonalnymi u mężczyzn i kobiet.
- **NSM jako marker narażenia na kokainę:** Poziom NSM w surowicy może służyć jako biomarker narażenia na kokainę, a aktywność tego enzymu reguluje plastyczność synaptyczną oraz pamięć motywowaną apetytywnie, co otwiera nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne.
- **Mechanizmy depresji związane z wrażliwością na negatywną informację zwrotną:** Zwiększona ekspresja receptorów 5-HT_{2A} w brzuszynym hipokampie szczurów może być związana z wrażliwością na negatywną informację zwrotną, co sugeruje rolę tego mechanizmu w rozwoju depresji.

- **Wpływ alkoholu na uzależnienia i funkcje poznawcze:** Wykazałam, że wcześniejsze podanie mefedronu w okresie dojrzewania zwiększa wrażliwość na nagradzające działanie etanolu poprzez regulację receptorów D1, NMDA/GluN2B, MMP-9 i kanałów Cav1.2. Kluczową rolę w regulacji motywacyjnych właściwości alkoholu oraz zachowań związanych z jego poszukiwaniem odgrywa układ endokannabinoidowy i receptory NMDA, a inhibitor GlyT1 Org24598 łagodzi deficyty pamięci wywołane odstawieniem etanolu.
- **Wpływ stresu i wczesnych doświadczeń:** Mefedron podawany w okresie dojrzewania powoduje zaburzenia pamięci przestrzennej i, w połączeniu z traumą, nasila uzależnienia oraz osłabia wygaszanie reakcji lękowych. Wczesne doświadczenia, takie jak separacja matki, zwiększają podatność na konsumpcję alkoholu i prowadzą do deficytów poznawczych, szczególnie u młodych samic szczurów. Z kolei inhibitor transportera dopaminowego CE-123 łagodzi deficyty poznawcze i zaburzenia sygnalizacji dopaminowej, co wskazuje na jego potencjalne zastosowanie w terapii zaburzeń wywołanych stresem.

5.2.2. Podsumowanie dorobku naukowego po uzyskaniu stopnia naukowego doktora

Liczba publikacji w bazie JCR: **45** i **2** rozdziały

Liczba publikacji w bazie JCR jako pierwszy autor: **15**, jako ostatni: **3**

Sumaryczny IF: **217,880**

Łączna liczba punktów MNiSW: **4830**

5.3. Przedstawienie sumarycznego dorobku działalności naukowo-badawczej (2011-2025) (dotyczy wszystkich publikacji)

Liczba publikacji w bazie JCR: **57** i **3** rozdziały

Liczba publikacji w bazie JCR jako pierwszy autor: **20**, jako ostatni: **3**

Sumaryczny IF: **254,678**

Łączna liczba punktów MNiSW: **5165**

Liczba cytowań (Web of Science Core Collection): **1601** (na dzień 3.01.2025, w tym 1482 bez autocytowań)

Liczba cytowań (Scopus): **1736** (na dzień 3.01.2025, w tym 1615 bez autocytowań)

Indeks Hirsha: **20**

Współautorstwo doniesień zjazdowych: **37**.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

6.1. Działalność dydaktyczna

Seminaria:

Prowadzenie seminariów „*Genotoksyczność ksenobiotyków*” w ramach przedmiotu Tosiologia dla studentów IV roku Farmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum – w latach 2013-2016, 20 godzin/rok.

Opieka nad praktykantami:

- opieka w ramach praktyk studenckich:

- **Maria Domagalska** (2023; Biotechnologia, Wydział Biotechnologii i Ogrodnictwa, Uniwersytet Rolniczy im. Hugona Kołłątaja w Krakowie);
- **Zuzanna Jarosz** (2023; Biotechnologia, Wydział Biotechnologii i Ogrodnictwa, Uniwersytet Rolniczy im. Hugona Kołłątaja w Krakowie);
- **Maya Śliwa** (2022; Biologia, Wydział Biologii, Uniwersytet Jagielloński);
- **Piotr Gadocha** (2021; Biotechnologia, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński);
- **Paulina Głód** (2019; Biologia, Wydział Biologii, Uniwersytet Jagielloński)

- opieka nad stypendystą zagranicznym w ramach programu PROM:

- **Georgios Kogias** (2019; Klinika Uniwersytecka Erlangen, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Norymberga, Niemcy)

Promotor pomocniczy prac doktorskich:

- | | |
|--------------|---|
| 2018 – 2023 | dr Paweł Grochecki , tytuł pracy: „Wpływ podawania mefedronu w okresie młodzieńczym na fenotyp osobników dorosłych: Rola metaloproteinazy-9 (MMP-9) w działaniu mefedronu”, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, data obrony 7.07.2023 |
| 2021 – teraz | mgr Paulina Dudzik , tytuł pracy: „Wrażliwość na negatywne informacje zwrotne jako kognitywny biomarker depresji”, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, otwarty przewód doktorski |
| 2024 – teraz | mgr Justyna Socha , tytuł pracy: „Nowe spojrzenie w badaniach przedklinicznych na patogenezę i możliwości terapeutyczne Spektrum Płodowych Zaburzeń Alkoholowych: Rola procesów mielinizacji i układu endokannabinoidowego”, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie |
| 2024 – teraz | mgr Alicja Bryk , tytuł pracy: „Receptory GABAB w mózgu jako wyznaczniki fenotypów otyłości: badania młodocianych samic i samców szczurów.”, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk |

6.2. Działalność popularyzacyjna

- 2024 – Małopolska Noc Naukowców, Kraków, Polska, warsztaty „Identyfikacja i obrazowanie zmian w poziomie ekspresji genów i białek.”
- 2024 – 2 Kongres Nauka dla Społeczeństwa, Warszawa, Polska, wykład „Źle zbilansowana dieta matki i jej konsekwencje neuropsychiatryczne dla potomstwa.”
- 2023 – prelekcja na temat wpływu diety na funkcjonowanie dzieci w Szkole Podstawowej im. Wandy Rutkiewicz z Oddziałem Przedszkolnym w Rzasce.

6.3. Działalność organizacyjna

- | | |
|--------------|--|
| 2019 – teraz | komisja ds. logo HR EXCELLENT |
| 2021 | komitet organizacyjny 4th Central European Biomedical Congress „The Impact of bioinformatics and omics on biology and medicine.” – funkcja: public relation |
| 2021 | prowadzenie sesji „ <i>Genes affect your risk for addiction</i> ” w trakcie 4th Central European Biomedical Congress; 7-9.06.2021; „The Impact of bioinformatics and omics on biology and medicine.” |
| 2022 | komisja w sprawie stosowania 50% kosztów uzyskania przychodów do wynagrodzenia pracowników badawczo-technicznych, inżynierskich i technicznych |
| 2022 | komisja nadzorująca wybory Rady Naukowej samodzielnych pracowników naukowych i osób niezatrudnionych w Instytucie lub zatrudnionych w nim w niepełnym wymiarze czasu pracy- kadencja 2023-2027 |
| 2023 – teraz | ewidencja i nadzór nad środkami odurzającymi i substancjami psychotropowymi w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk |
| 2024 | spotkanie z Zespołem Oceniającym Polskiej Komisji Akredytacyjnej (PKA) – kierunek Biotechnologia na Wydziale Biotechnologii i Ogrodnictwa Uniwersytet Rolniczy w Krakowie jako przedstawiciel otoczenia społeczno-gospodarczego na zaproszenie Prodziekana ds. Dydaktycznych i Studenckich dr hab. Ewa Grzebelus, prof. URK. |

7. Pozostałe informacje

7.1. Udział w projektach badawczych

7.1.1. Kierowanie projektami badawczymi

- | | |
|--------------|---|
| 2021 – teraz | „Wpływ diety bogatej w kwasy tłuszczowe omega-3 na zaburzenia mielinizacji I fenotyp depresyjny indukowany matczyną dietą wysokotłuszczową w ciąży i laktacji u potomstwa.”
2020/04/X/NZ7/00049 (SONATA 16), NCN, kierownik grantu |
| 2020 – 2021 | „Wpływ wysokotłuszczowej diety matki w okresie ciąży i laktacji na zmiany epigenetyczne w obrębie genu kodującego receptor kannabinoidowy CB1 (CNR1) w mózgu potomstwa.
2020/04/X/NZ7/00049 (MINIATURA 4), NCN, kierownik grantu |

7.1.2. Uczestnictwo w projektach badawczych w charakterze wykonawcy

- 2018 – 2023 „Wpływ podania katynonów, na przykładzie mefedronu w okresie młodzieńczym i na fenotyp dorosłych osobników - przedkliniczne badania behawioralne i neurochemiczne nad aktywnością metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej-9 (MMP-9) w mózgu szczurów.”, NCN, wykonawca
- 2017 – 2021 "Zaburzona interakcja pomiędzy podjednostkami receptora NMDA a białkami rusztowania komórkowego podczas abstynencji kokainowej jako krytyczny punkt w regulacji zachowania poszukiwawczego i nawrotu do nałogu", OPUS, NCN, główny wykonawca, *post-doc*
- 2013 – 2016 „Rola układu endokannabinoidowego w patogenezie depresji i w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych.”, OPUS, NCN, główny wykonawca
- 2012 – 2014 „Układ endokannabinoidowy mózgu jako obiekt badań nad mechanizmami uzależnienia od kokainy.”, OPUS, NCN, wykonawca
- 2012 – 2014 „Ocena zdolności protekcyjnych rezweratrolu i kwercetyny w modelach neurotoksyczności indukowanej glinem i manganem.”, OPUS, NCN, wykonawca
- 2012 – 2014 „Układ endokannabinoidowy mózgu jako obiekt badań nad mechanizmami uzależnienia od kokainy.”, N N404 273 040, NCN, wykonawca
- 2012 – 2014 „Charakterystyka wybranych receptorów glutaminianergicznych (jono- i metabotropowych) w mechanizmie uzależnienia od kokainy." N N401 545340, NCN, wykonawca

7.2. Udział w konferencjach naukowych i sympozjach o zasięgu krajowym oraz międzynarodowym

Poniżej lista doniesień zjazdowych na konferencjach naukowych w liczbie 37 (3 na zjazdach krajowych i 34 na zjazdach międzynarodowych) oraz 9 wykładów.

Doniesienia zjazdowe (przed uzyskaniem stopnia doktora):

1. **Smaga I**, Pomierny B, Krzyżanowska W, Pomierny-Chamioło L, Niedzielska E, Miszkiewicz J, Filip M. *Effects of repeated administration of imipramine or N-acetyl-L-cysteine on selected parameters of oxidative stress in different brain structures in animal model of depression*. Pharmacological Reports, 2012, 64, 464-495, Ustroń-Jaszowiec, Polska, XXI Dni Neuropsychofarmakologiczne, 2012, prezentacja ustna mgr Weroniki Krzyżanowskiej.
2. **Smaga I**, Piwowarczyk A, Bystrowska B, Filip M. *Changes in the level of endocannabinoids and endocannabinoid-like molecules after acute and repeated administration of imipramine and N-acetylcysteine in different rat brain structures*. Freiburg, Niemcy, XXII International Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society, 2012, poster.
3. Bystrowska B, Wydra K, Suder A, **Smaga I**, Filip M. *Changes in concentration of endocannabinoids and N-acyl ethanolamides in brain structures of rats underwent cocaine self-administration and its withdrawal*. Freiburg, Niemcy, XXII International Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society, 2012, poster.

4. **Smaga I**, Bystrowska B, Pomierny B, Krzyżanowska W, Filip M. *Changes in the level of endocannabinoids and endocannabinoid-like molecules after acute and repeated administration of escitalopram or FAAH inhibitor in rat brain structures*. Pharmacological Reports, 2013, 65, 135-136, Kazimierz Dolny, Polska, 18th International Congress of the Polish Pharmacological Society, 2013, poster.
5. Krzyżanowska W, Pomierny B, **Smaga I**, Rospond B, Budziszewska B. *The effects of ethylene glycol ethers on oxidative status of certain brain structures in rats*. Pharmacological Reports, 2013, 65, 123, Kazimierz Dolny, Polska, 18th International Congress of the Polish Pharmacological Society, 2013, poster.
6. Pomierny B, Krzyżanowska W, **Smaga I**, Rospond B, Budziszewska B. *Cytotoxic and proapoptotic effects of ethylene glycol ethers and their metabolites on the sh-sy5y cell line*. Pharmacological Reports, 2013, 65, 130. Kazimierz Dolny, Polska, 18th International Congress of the Polish Pharmacological Society, 2013, poster.
7. **Smaga I**, Bystrowska B, Turek I, Filip M. *Effects of acute and repeated administration of escitalopram and FAAH inhibitor on the level of endocannabinoids and endocannabinoid-like molecules in different rat brain structures*. Dublin, Irlandia, 6th European Workshop on Cannabinoid Research, 2013, poster.
8. Bystrowska B, **Smaga I**, Filip M. *Changes in endocannabinoids and endocannabinoid-like molecules level in the selected rat brain structures in cocaine relapse*. Dublin, Irlandia, 6th European Workshop on Cannabinoid Research, 2013, poster.
9. Filip M, Adamczyk P, Bystrowska B, **Smaga I**, Przeglasiński E. *Cannabinoid modification of cocaine action*. Pharmacological Reports 2014, 66(2):331, Hannover, Niemcy, Minisymposium, 2014, prezentacja ustna Prof. Małgorzaty Filip.
10. **Smaga I**, Bystrowska B, Filip M. *Zmiana poziomów endokannabinoidów po podaniu leków przeciwdepresyjnych z równoczesną blokadą receptorów CB1*. Kraków, Polska, IV Konferencja Naukowa Doktorantów Wydziału Lekarskiego i Farmaceutycznego UJ CM, 2014, (poster, **nagroda za najlepszy poster**)
11. Gawliński D, **Smaga I**, Bystrowska B, Filip M. *Effects of acute and repeated administration of tianeptine on the level of endocannabinoids and endocannabinoid-like molecules in different rat brain structures*. Kraków, Polska, NEURONUS IBRO&IRUN Neuroscience Forum, 2014, poster.
12. **Smaga I**, Bystrowska B, Galus E, Kardaś D, Filip M. *Changes in the level of endocannabinoids after acute and repeated administration of imipramine with simultaneous blockade of CB₁ receptors in different rat brain structures*. Kraków, Polska, NEURONUS IBRO&IRUN Neuroscience Forum, 2014, poster.
13. **Smaga I**, Gawliński D, Bystrowska B, Jastrzębska J, Frankowska M, Filip M. *Changes in the level of endocannabinoids and endocannabinoid-like molecules in different brain structures in animal models of depression*. Budapeszt, Węgry, 19th International Medical Esperanto Congress & 1st Central European Biomedical Congress, 2014, poster.
14. Kot K, **Smaga I**, Mohaissen T, Gawliński D, Filip M. *Changes in the level of endocannabinoids after acute and repeated administration of tianeptine with simultaneous blockade of CB₂ receptors in different rat brain structures*. Kraków, Polska, NEURONUS IBRO&IRUN Neuroscience Forum, 2015, poster.
15. Mohaissen T, **Smaga I**, Kot K, Filip M. *Changes in the level of endocannabinoids after acute and repeated administration of imipramine with simultaneous blockade of CB₂ receptors in different rat brain structures*. Kraków, Polska, NEURONUS IBRO&IRUN Neuroscience Forum, 2015, poster.
16. **Smaga-Maślanka I**, Jastrzębska J, Bystrowska B, Filip M. *Rola układu endokannabinoidowego w zwierzęcych modelach depresji*. Kraków, Polska, V Konferencja Naukowa Doktorantów Wydziału Lekarskiego i Farmaceutycznego UJ CM, 2015, poster.

17. **Smaga I**, Bystrowska B, Pomierny-Chamioło L, Mohaissen T, Kot K, Filip M. *Effects of acute administration of antidepressants with simultaneous blockade of cannabinoid CB₂ receptors on the endocannabinoid levels in rat brain structures*. Porto, Portugal, EUROTOX 2015, poster.
18. **Smaga I**, Pomierny-Chamioło L, Bystrowska B, Mohaissen T, Kot K, Filip M. *Effects of chronic antidepressant treatment under blockade of CB₂ receptors on the level of endocannabinoids in rat brain structures*. Porto, Portugal, EUROTOX 2015, poster.

Doniesienia zjazdowe (po uzyskaniem stopnia doktora):

19. Gawliński D, **Smaga-Maślanka I**, Zaniewska M, Faron-Górecka A, Filip M. *Effects of acute and repeated administration of escitalopram on binding of [3H]CP55,940 to cannabinoid (CB)₁ receptors in rat brain structures*. Kraków, Polska, NEURONUS IBRO&IRUN Neuroscience Forum, 2016, poster.
20. **Smaga-Maślanka I**, Gawliński D, Brodowicz J, Filip M. *Antidepressant drug treatment alters the level of expression of synthesis and degrading enzymes in the brain endocannabinoid system*. Kraków, Polska, 2nd Central European Biomedical Congress, 2016, poster.
21. Gawliński D, Zaniewska M, **Smaga-Maślanka I**, Faron-Górecka A., Filip M. *Effects of acute and repeated of antidepressants or drugs with antidepressant activity on [3H]-ketanserin binding to serotonin 5-HT_{2A} receptors in rat brain structures*. Kraków, Polska, 2nd Central European Biomedical Congress, 2016, poster.
22. **Smaga I**, Wydra K, Caffino L, Fumagalli F, Sanak M, Filip M. *Changes in the brain expression of NR2B subunit in different conditions of cocaine forced abstinence*. Kraków, Polska, 3rd Central European Biomedical Congress, 2018, poster.
23. **Smaga I**, Wydra K, Caffino L, Fumagalli F, Sanak M, Filip M. *Interaction of PSD95 with GluN2B subunit in different conditions of cocaine forced abstinence in rat brain structures*. Ateny, Grecja, International College of Neuropsychopharmacology (CINP) World Congress, 2019, poster.
24. Kotlińska JH, Filarowska J, Gibula-Tarłowska E, Talarek S, Listos J, Kedzierska E, **Smaga I**, Filip M. *The involvement of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor glycine site in recognition memory deficits induced by ethanol withdrawal in rats*. Braga, Portugal, European Behavioral Pharmacology Society (EBPS) Biennial Meeting, 2019, poster.
25. Grochecki P, Lopatyńska-Mazurek M, Gibula-Tarłowska E, **Smaga-Maślanka I**, Kedzierska E, Talarek S, Listos J, Filip M, Kotlińska JH. *Expression of metalloproteinase-9 (MMP-9) in rat brain after acute and binge-like mephedrone-treatment regimens*. Lublin, Polska, 20th International Congress of the Polish Pharmacological Society, 2019, poster.
26. **Smaga I**, Wydra K, Caffino L, Fumagalli F, Sanak M, Filip M. *Changes in the brain expression of GluN1 subunit in different conditions of cocaine forced abstinence*. Lublin, Polska, 20th International Congress of the Polish Pharmacological Society, 2019, poster.
27. Grochecki P, **Smaga I**, Łopatyńska-Mazurek M, Gibula-Tarłowska E, Talarek S, Kedzierska E, Listos J, Marszałek-Grabska M, Filip M, Kotlińska JH. *Binge mephedrone administration during adolescence potentiates ethanol rewarding effect in adult rats*. Kraków, Polska, NEURONUS IBRO&IRUN Neuroscience Forum, 2020, prezentacja ustna dr Pawła Grocheckiego.
28. Witek K, Wydra K, **Smaga I**, Surówka P, Filip M. *Effects of Tat-NR2B9c on cocaine-seeking behavior in rat model*. Kraków, Polska, 4th Central European Biomedical Congress, 2021, poster.
29. Grochecki P, Łopatyńska-Mazurek M, Gibula-Tarłowska E, Kedzierska E, Listos J, Smaga I, Filip M, Kotlińska JH. *Mephedrone pre-exposure during adolescence affects contextual fear conditioning: The impact of minocycline, a matrix metalloproteinase-9 inhibitor*. Kraków, Polska, 4th Central European Biomedical Congress, 2021, poster.

30. Surowka P, **Smaga I**, Noworyta K, Filip M, Rygula R. *Trait differences in sensitivity to NF are associated with expression of genes related to serotonergic neurotransmission*. Kraków, Polska, Neuronus IBRO Neuroscience Forum, 2022, poster.
31. Frankowska M, Gawlińska K, Mielczarek P, Pieniążek R, **Smaga I**, Filip M. *Proteomics profile of cocaine self-administration and extinction training in prefrontal cortex in rats*. San Diego, USA, Society for Neuroscience's 52th Annual Meeting, 2022, poster.
32. **Smaga I**, Surówka P, Gawlińska K, Pieniążek R, Frankowska M, Filip M. *Effects of the maternal high-fat diet during pregnancy and lactation on depressive-like phenotype and myelination in adolescent offspring*. Algarve, Portugal, FENS Regional Meeting, 2023, poster.
33. **Smaga I**, Surówka P, Gawlińska K, Pieniążek R, Frankowska M, Filip M. *Changes in myelination induced by a maternal high-fat diet during pregnancy and lactation as a potential mechanism of depression in rat offspring*. Kraków, Polska, 5th Central European Biomedical Congress, 2023, poster, **nagroda za najlepszy poster**.
34. **Smaga I**, Surówka P, Gawlińska K, Pieniążek R, Frankowska M, Filip M. *A maternal high-fat diet during pregnancy and lactation altered myelination and induced depressive-like phenotype in rat offspring*. Glia, Wiley Online Library, Volume 71, Issue S1, Supplement: XVI European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, Berlin, 2023, pages E182-E1187 (E1041), poster.
35. **Smaga I**, Jastrzębska J, Frankowska M, Pieniążek R, Wesołowska J, Filip M. *Dietary intervention with Omega-3 fatty acids mitigates maternal high-fat diet-induced depression-like phenotype and myelin-related changes in rat offspring*. Wiedeń, Austria, FENS Regional Meeting, 2024 (poster).
36. Śliwa M, Jastrzębska J, Frankowska M, Pieniążek R, Wesołowska J, Filip M, **Smaga I**. *Omega-3 fatty acid-enriched diet reverses maternal high-fat diet-induced depression-like behavior and myelin-related changes in rat offspring*. Scientific symposium held on the 70th Anniversary of the Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences, Kraków, Poland, 2-3.12.2024, "Neuropharmacology towards neuroplasticity: A journey from historical roots to future innovations." (poster)
37. Socha J, **Smaga I**, Grochecki P, Filip M, Kotlińska J. *Exploring Myelination and the Endocannabinoid System in Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Insights into Pathogenesis and Therapeutic Potential*. Scientific symposium held on the 70th Anniversary of the Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences, Kraków, Poland, 2-3.12.2024, "Neuropharmacology towards neuroplasticity: A journey from historical roots to future innovations." (poster)

Doniesienia zjazdowe - wykłady (przed uzyskaniem stopnia doktora):

1. **Smaga I**, Piwowarczyk A, Bystrowska B, Filip M. *Effects of acute and repeated administration of imipramine and N-acetylcysteine on the level of endocannabinoids in different rat brain structures*. Pharmacological Reports, 2012, 64, 464-495, XXI Dni Neuropsychofarmakologiczne, Ustroń-Jaszowiec, Polska, 2012, prezentacja ustna.
2. Bystrowska B, Wydra K, Suder A, **Smaga I**, Filip M. *Endocannabinoid level in the brain structures in rats following cocaine self-administration and the drug extinction*. Pharmacological Reports, 2012, 64, 464-495, XXI Dni Neuropsychofarmakologiczne, Ustroń-Jaszowiec, Polska, 2012, prezentacja ustna.
3. **Smaga I**. *Farmakologia układu endokanabinoidowego i pułapki analityczne w identyfikacji endogennych ligandów*. XXXII Szkoła Zimowa Instytutu Farmakologii PAN "Farmakologia Kanabinoidów", Kraków, Polska, 2015, wykład w języku polskim.

Doniesienia zjazdowe - wykłady (po uzyskaniem stopnia doktora):

4. **Smaga I.** *Rola układu endokannabinoidowego w patogenezie depresji I w mechanizmie działań leków przeciwdepresyjnych.* Kraków, Polska, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, 2016, wykład w języku polskim.
5. **Smaga I.** *Altered interaction between NMDA receptor subunits and their scaffolding proteins as a critical step to control drug seeking and relapse following cocaine abstinence.* Erlangen, Niemcy University Clinic, Friedrich-Alexander-University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Niemcy, 2019, wykład w języku angielskim.
6. **Smaga I.** *Modulacja podjednostek receptora NMDA w abstinencji kokainowej u szczurów.* Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska, 2020, wykład w języku polskim.
7. **Smaga I.** *N-acetylocysteina – nowe podejście do leczenia zaburzeń psychicznych,* XXIV Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, Lublin, Polska, 2021, wykład w języku polskim.
8. **Smaga I.** *The effects of a maternal high-fat diet during pregnancy and lactation on depressive-like behavior and myelination in offspring.* Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska, 2020, wykład w języku polskim
9. **Smaga I.** *Źle zbilansowana dieta matki i jej konsekwencje neuropsychiatryczne dla potomstwa.,* 2 Kongres Nauka dla Społeczeństwa, Warszawa, Polska, 2024, wykład w języku polskim.

7.3. Nagrody i wyróżnienia

2024	Nagroda Dyrektora IF PAN za osiągnięcia (po ocenie pracowników za okres 2020-2024 z punktacją powyżej 150% wartości mediany)
2024	Nagroda Naukowa Wydziału V Nauk Medycznych PAN za cykl 3 prac pt. "Jak mefedron używany w wieku młodzieńczym zmienia mózg dorosłych osobników: przedkliniczne badania behawioralne i neurochemiczne nad aktywnością metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej-9 (MMP-9)".
2023	Nagroda im. J.J. Supniewskich za całokształt działalności naukowej w roku 2022
2023	nagroda za najlepszy poster na 5th Central European Biomedical Congress, Kraków, Polska
2023	nagroda Dyrektora Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk za najlepszą publikację w roku 2022 (1 publikacja)
2022	nagroda Dyrektora Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk za najlepsze publikacje w roku 2021 (3 publikacje)
2020 – 2023	stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców
2020	nagroda Dyrektora Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk za najlepszą publikację w roku 2019 (1 publikacja)

2019	nagroda przyznawana z funduszu NAWA program PROM na sfinansowanie stażu szkoleniowego
2019	nagroda przyznawana z funduszu z Fundacji Rozwoju Systemu Edukacji-Narodowej Agencji Programu ERASMUS+ na sfinansowanie stażu szkoleniowego
2011 – 2015	stypendium z dotacji projakościowej dla najlepszych doktorantów oraz stypendium naukowe na Wydziale Farmaceutycznym CMUJ
2013 – 2015	stypendium „Doctus” w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki 2007-2013 współfinansowany ze środków Unii Europejskiej dla najlepszych doktorantów Małopolski
2014	nagroda za najlepszą prezentację na IV Konferencji Naukowej Doktorantów Wydziału Lekarskiego i Farmaceutycznego UJCM w Krakowie

7.4. Współpraca

2017 – obecnie	Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
2017 – obecnie	Pracownia Farmakologii i Psychiatrii Molekularnej, Uniwersytet w Mediolanie, Włochy
2016 – obecnie	Klinika Uniwersytecka Erlangen, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Norymberga, Niemcy
2019 – 2020	Center for Addiction Research and Education, University of Florida, Gainesville, USA

7.5. Staże zagraniczne

19-25.03.2019	Europejskie Laboratorium Spektroskopii Nieliniowej (LENS) Uniwersytet Florencki, Włochy, Erasmus+, staż szkoleniowy
3-14.06.2019	Zakład Nauk Farmakologicznych i Biomolekularnych, Uniwersytet w Mediolanie, Włochy, NAWA, PROM, staż szkoleniowy
1-4.12.2019	Klinika Uniwersytecka Erlangen, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Norymberga, Niemcy, NAWA, DAAD
9-12.05.2022	Klinika Uniwersytecka Erlangen, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Norymberga, Niemcy, NAWA, DAAD

7.6. Członkostwo

2023	członkostwo w Polskim Towarzystwie Farmakologicznym PTF
2023	członkostwo w Europejskim Związku Towarzystw Farmakologicznych EPHAR
2023	członkostwo w Międzynarodowej Unii Farmakologii Podstawowej i Klinicznej IUPHAR

2022	członkostwo w Polskim Towarzystwie Badań Układu Nerwowego PTBUN
2022	członkostwo w Federation of European Neuroscience Societies FENS

.....
(podpis wnioskodawcy)