



**INSTYTUT
FARMAKOLOGII**

POLSKA AKADEMIA NAUK

RAPORT 2016

Spis treści

Część ogólna

Kierownictwo Instytutu	7
Rada Naukowa Instytutu (2015–2018)	9
Z historii Instytutu	13
Dział Wydawnictw	18
Centrum Informacji Naukowej, Biblioteka i Archiwum	21
Studium Doktoranckie	25
Lokalna Komisja Etyczna ds. Doświadczeń nad Zwierzętami	27
Fundacja im. J.J. Supniewskich	29

Część szczegółowa

Zakład Badań Nowych Leków	32
Zakład Biochemii Mózgu	43
Zakład Chemii Leków	51
Zakład Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków	64
Zakład Farmakologii	70
Zakład Farmakologii Bólu	92
Zakład Fitochemii	100
Ogród Roślin Leczniczych	103

Zakład Fizjologii	104
Zakład Neurobiologii	110
Zakład Neurochemii	119
Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej	124
Zakład Neurofarmakologii Molekularnej	136
Zakład Neuropsychofarmakologii	144
Publikacje	152
Spis prac naukowych	153
Granty	190
Patenty	194
Udział w organizacji imprez naukowych	195
Nowe członkostwa z wyboru w komitetach redakcyjnych czasopism naukowych o zasięgu światowym, radach naukowych oraz komitetach naukowych	199
Działalność dydaktyczna	200
Prezentacje wyników badań na kongresach	210
Wykłady i referaty wygłoszone za granicą na zaproszenie instytucji naukowych	214
Udział pracowników w różnych formach kształcenia podyktorskiego w instytucjach zagranicznych	215
Popularyzacja wiedzy	216
Współpraca z zagranicą	221
Kadra naukowa	240
Z żałobnej karty. Prof. dr hab. Krzysztof Wędzony	247
Z żałobnej karty. Prof. dr hab. Aleksander Koj	249

CZĘŚĆ OGÓLNA



Kierownictwo Instytutu

DYREKTOR

prof. dr hab. Krzysztof Wędzony (do 19.11.2016)
p.o. dyrektora prof. dr hab. Władysław Lasoń (od 21.11.2016)

Z-CA DYREKTORA DS. NAUKOWYCH

prof. dr hab. Władysław Lasoń

Z-CA DYREKTORA DS. OGÓLNYCH

prof. dr hab. Irena Nalepa

GŁÓWNY KSIĘGOWY

mgr Teresa Sabat (do 13.07.2016)
mgr Wiesława Kafel (od 15.07.2016)

ZAKŁADY I PRACOWNIE INSTYTUTU

Zakład Badań Nowych Leków

(kierownik – prof. dr hab. Piotr Popik)

Pracownia Neurobiologii Emocji i Procesów Poznawczych

(kierownik – dr hab. Rafał Ryguła)

Zakład Biochemii Mózgu

(kierownik – prof. dr hab. Irena Nalepa)

Zakład Chemii Leków

(kierownik – prof. dr hab. Andrzej Bojarski)

Zakład Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków

(kierownik – prof. dr hab. Władysława A. Daniel)

Zakład Farmakologii

(kierownik – prof. dr hab. Krzysztof Wędzony – do 19.11.2016)
(p.o. kierownika – prof. dr hab. Marta Dziedzicka-Wasylewska – od 1.12.2016)

Pracownia Farmakologii Behawioralnej

(kierownik – prof. dr hab. Mariusz Papp)

Pracownia Farmakologii Biochemicznej

(kierownik – prof. dr hab. Marta Dziedzicka-Wasylewska)

Pracownia Farmakologii i Biostruktury Mózgu

(kierownik – prof. dr hab. Krzysztof Wędzony – do 19.11.2016)

(p.o. kierownika – dr hab. Marzena Maćkowiak – od 1.12.2016)

Pracownia Farmakologii Uzależnień

(kierownik – prof. dr hab. Małgorzata Filip)

Zakład Farmakologii Bólu

(kierownik – dr hab. Joanna Mika, prof. IF PAN)

Laboratorium Patofizjologii Bólu

(kierownik – dr hab. Katarzyna Starowicz-Bubak)

Zakład Fitochemii

(kierownik – dr hab. Anna Stojakowska, prof. IF PAN)

Ogród Roślin Leczniczych

(kierownik – mgr Anna Sochacka-Obruśnik)

Zakład Fizjologii

(kierownik – prof. dr hab. Grzegorz Hess)

Zakład Neurobiologii

(kierownik – prof. dr hab. Andrzej Pilc)

Pracownia Neurobiologii Pierwiastków Śladowych

(kierownik – prof. dr hab. Gabriel Nowak)

Zakład Neurochemii

(kierownik – prof. dr hab. Lucyna Antkiewicz-Michaluk)

Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej

(kierownik – prof. dr hab. Władysław Lasoń)

Pracownia Immunoendokrynologii

(kierownik – prof. dr hab. Bogusława Budziszewska)

Zakład Neurofarmakologii Molekularnej

Pracownia Modeli Transgenicznych

(kierownik – dr hab. Jan Rodriguez Parkitna)

Zakład Neuropsychofarmakologii

(kierownik – prof. dr hab. Krystyna Ossowska)

Rada Naukowa Instytutu (2015–2018)

PRZEWODNICZĄCY

Prof. dr hab. Edmund Przegaliński

członek rzeczywisty PAN, członek czynny PAU, emerytowany profesor IF PAN w Krakowie

Z-CY PRZEWODNICZĄCEGO

Prof. dr hab. Jerzy Vetulani

członek korespondent PAN, członek czynny PAU, emerytowany profesor IF PAN w Krakowie, profesor w Małopolskiej Szkole Wyższej im. Józefa Dietla w Krakowie

Prof. dr hab. Jerzy Łazarewicz

członek korespondent PAU, profesor w Zakładzie Neurochemii w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

SEKRETARZ

Prof. dr hab. Krystyna Ossowska

kierownik Zakładu Neuropsychofarmakologii IF PAN w Krakowie

CZŁONKOWIE

Prof. dr hab. Jan Albrecht

członek korespondent PAN, członek czynny PAU, profesor w Zakładzie Neurotoksykologii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

Prof. dr hab. Lucyna Antkiewicz-Michaluk

kierownik Zakładu Neurochemii IF PAN w Krakowie

Prof. dr hab. Agnieszka Basta-Kaim

profesor w Zakładzie Neuroendokrynologii Doświadczalnej, kierownik Studiów Doktoranckich IF PAN w Krakowie

Prof. dr hab. Andrzej Bojarski

kierownik Zakładu Chemii Leków IF PAN w Krakowie

Prof. dr hab. Jan Braszko

kierownik Zakładu Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Prof. dr hab. Bogusława Budziszewska

kierownik Pracowni Immunoendokrynologii w Zakładzie Neuroendokrynologii Doświadczalnej IF PAN w Krakowie, profesor w Zakładzie Biochemii Toksykologicznej, Katedra Toksykologii na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM w Krakowie

Prof. dr hab. Stefan Chłopicki

profesor na Wydziale Lekarskim w Katedrze Farmakologii UJ CM w Krakowie, dyrektor Jagiellońskiego Centrum Rozwoju Leków (JCET)

Prof. dr hab. Stanisław J. Czuczwar

wiceprezes Polskiej Akademii Nauk, kierownik Katedry i Zakładu Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, kierownik Zakładu Fizjopatologii w Instytucie Medycyny Wsi w Lublinie

Prof. dr hab. Władysława A. Daniel

kierownik Zakładu Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków IF PAN w Krakowie

Prof. dr hab. Marta Dziedzicka-Wasylewska

kierownik Pracowni Farmakologii Biochemicznej w Zakładzie Farmakologii IF PAN w Krakowie, profesor w Zakładzie Biochemii na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ w Krakowie

Prof. dr hab. Małgorzata Filip

kierownik Pracowni Farmakologii Uzależnień w Zakładzie Farmakologii IF PAN w Krakowie

Prof. dr hab. Krystyna Gołębiewska

profesor w Zakładzie Farmakologii IF PAN w Krakowie

Prof. dr hab. Grzegorz Hess

kierownik Zakładu Fizjologii IF PAN w Krakowie, profesor w Instytucie Zoologii na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi UJ w Krakowie

Prof. dr hab. Jolanta Jura

kierownik Zakładu Biochemii Ogólnej na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ w Krakowie

Prof. dr hab. Aleksander Koj

członek rzeczywisty PAN, członek czynny PAU, emerytowany profesor Wydziału Biotechnologii UJ w Krakowie

Prof. dr hab. Władysław Lason

kierownik Zakładu Neuroendokrynologii Doświadczalnej IF PAN w Krakowie, z-ca dyrektora ds. naukowych IF PAN w Krakowie

Dr hab. Joanna Mika, prof. IF PAN

kierownik Zakładu Farmakologii Bólu IF PAN

Prof. dr hab. Irena Nalepa

kierownik Zakładu Biochemii Mózgu IF PAN w Krakowie, z-ca dyrektora ds. ogólnych IF PAN

Prof. dr hab. Gabriel Nowak

kierownik Pracowni Neurobiologii Pierwiastków Śladowych w Zakładzie Neurobiologii IF PAN w Krakowie, profesor w Zakładzie Cytobiologii, Katedra Farmakobiologii na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM w Krakowie

Prof. dr hab. Jerzy Z. Nowak

emerytowany profesor Katedry Farmakologii i Farmakologii Klinicznej UM w Łodzi

Prof. dr hab. Mariusz Papp

kierownik Pracowni Farmakologii Behawioralnej w Zakładzie Farmakologii IF PAN w Krakowie

Prof. dr hab. Wiesław Pawlik

członek korespondent PAN, członek czynny PAU, emerytowany profesor UJ CM w Krakowie

Prof. dr hab. Andrzej Pilc

członek korespondent PAU, kierownik Zakładu Neurobiologii IF PAN w Krakowie, profesor w Zakładzie Gospodarki Lekiem, Instytut Zdrowia Publicznego na Wydziale Nauk o Zdrowiu UJ CM w Krakowie

Prof. dr hab. Adam Płażnik

kierownik Zakładu Neurochemii w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Prof. dr hab. Tadeusz Popiela

członek korespondent PAN, członek czynny PAU, emerytowany profesor UJ CM w Krakowie

Prof. dr hab. Piotr Popik

kierownik Zakładu Badań Nowych Leków IF PAN w Krakowie, profesor w Zakładzie Ratownictwa Medycznego na Wydziale Nauk o Zdrowiu UJ CM w Krakowie

Prof. dr hab. Barbara Przewłocka

profesor w Zakładzie Farmakologii Bólu IF PAN

Prof. dr hab. Ryszard Przewłocki

członek korespondent PAU, profesor w Zakładzie Neurofarmakologii Molekularnej IF PAN w Krakowie, profesor na Wydziale Zarządzania i Komunikacji Społecznej w Instytucie Psychologii Stosowanej UJ w Krakowie

Prof. dr hab. Włodzimierz Ptak

członek rzeczywisty PAN, członek czynny PAU, emerytowany profesor UJ CM w Krakowie

Dr hab. Jan Rodriguez Parkitna

kierownik Pracowni Modeli Transgenicznych w Zakładzie Neurofarmakologii Molekularnej IF PAN

Prof. dr hab. Marek Sanak

członek korespondent PAU, kierownik Zakładu Biologii Molekularnej II Katedry Chorób Wewnętrznych UJ CM w Krakowie

Prof. dr hab. Agnieszka Słowik

kierownik Katedry Neurologii na Wydziale Lekarskim UJ CM w Krakowie

Dr hab. Anna Stojakowska, prof. IF PAN

kierownik Zakładu Fitochemii IF PAN w Krakowie

Prof. dr hab. Waldemar Turski

kierownik Katedry Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej UM w Lublinie, kierownik Zakładu Toksykologii Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie

Prof. dr hab. Krzysztof Wędzony

członek korespondent PAU, dyrektor IF PAN, kierownik Zakładu Farmakologii, kierownik Pracowni Farmakologii i Biostruktury Mózgu w Zakładzie Farmakologii IF PAN w Krakowie

Prof. dr hab. Grzegorz Wilczyński

kierownik Pracowni Neuromorfologii Molekularnej i Systemowej w Zakładzie Neurofizjologii Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie

Prof. dr hab. Jerzy Wordliczek

kierownik Oddziału Klinicznego Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1 w Krakowie, pełnomocnik Rektora UJ ds. Klinicznych w UJ CM w Krakowie

Prof. dr hab. Barbara Zabłocka

kierownik Pracowni Biologii Molekularnej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie, z-ca dyrektora ds. naukowych IMDiK

Prof. dr hab. Marek Zembala

członek rzeczywisty PAN, członek czynny PAU, emerytowany profesor UJ CM w Krakowie

PRZEDSTAWICIELE ADIUNKTÓW I ASYSTENTÓW ZATRUDNIONYCH W IF PAN

Dr Małgorzata Frankowska

Dr Danuta Jantas

Dr Bernadeta Szewczyk

PRZEDSTAWICIEL DOKTORANTÓW

Mgr Joanna Rzemieniec

Z historii Instytutu

Instytut Farmakologii PAN (do 1974 r. Zakład Farmakologii PAN) powstał w 1954 roku dzięki wcześniejszym staraniom prof. Janusza Supniewskiego, pierwszego dyrektora placówki. Następnie Instytutem kierowali kolejno: prof. Józef Hano (1964–1977), prof. Jerzy Maj (1977–1993), prof. Edmund Przegaliński (1993–2006), prof. Krzysztof Wędzony (2007–19.11.2016) i prof. Władysław Lasoń (od 21.11.2016). Instytut zajmuje czołowe miejsce na liście polskich i zagranicznych ośrodków badawczych w dziedzinie biologii medycznej, a w 2002 roku uzyskał status Centrum Doskonałości „Neuropsychopharmacology in Search for New Perspectives to Respond to the Demands of Emerging European Society”. W 2012 roku Instytut wraz z Wydziałem Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego uzyskał prestiżowy status Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego KNOW.

W początkowym okresie (lata pięćdziesiąte i sześćdziesiąte ubiegłego stulecia) badania prowadzone w Zakładzie Farmakologii (od 1974 r. Instytucie Farmakologii) dotyczyły aktywności biologicznej nowych związków chemicznych i substancji izolowanych z materiału roślinnego o spodziewanym działaniu naczyniowym, nasercowym, przeciwbakteryjnym, przeciwnowotworowym, a także przeciwcukrzycowym.

W drugiej połowie lat sześćdziesiątych zapoczątkowano w Instytucie badania z dziedziny neuropsychofarmakologii. Badano mechanizm działania rozmaitych mózgowych neuroprzekaźników, ich rolę w procesach fizjologicznych i patologicznych ośrodkowego układu nerwowego, mechanizm działania leków psychotropowych, szczególnie leków przeciwdepresyjnych, fizjologiczną funkcję neuropeptydów w zjawisku bólu, w drgawkach i powstawaniu uzależnień lekowych. Badania w tym zakresie obecnie są kontynuowane z użyciem rozmaitych metod behawioralnych, neurochemicznych, elektrofizjologicznych oraz technik biologii molekularnej i uzupełniane odpowiednimi badaniami farmakokinetycznymi leków psychotropowych. Inne kierunki badawcze rozwijane w Instytucie Farmakologii obejmują syntezę nowych struktur chemicznych o potencjalnym działaniu terapeutycznym, określanie zależności pomię-

dzy strukturą chemiczną ksenobiotyku a działaniem biologicznym oraz izolację substancji czynnych biologicznie z materiału roślinnego i ustalanie ich struktury chemicznej.

Lata siedemdziesiąte i kolejne dekady XX wieku to okres stałego zwiększania liczby zatrudnionych (obecnie 191 osób w przeliczeniu na pełne etaty) oraz liczby Zakładów i Pracowni. Gwałtowny wzrost zainteresowania neuropsychofarmakologią na świecie wpłynął na poszerzenie zakresu badań i wprowadzanie nowoczesnych metod badawczych. Tym działaniom sprzyjało ukończenie w 1976 roku budowy nowej, obszernej siedziby przy ul. Smętnej 12. Obecnie Instytut składa się z 13 Zakładów i 9 Pracowni – 4 w Zakładzie Farmakologii, 1 w Zakładzie Badań Nowych Leków, 1 w Zakładzie Neurobiologii, 1 w Zakładzie Neurofarmakologii Molekularnej, 1 w Zakładzie Farmakologii Bólu i 1 w Zakładzie Neuroendokrynologii Doświadczalnej. Ponadto funkcjonujący w Zakładzie Fitochemii Ogród Roślin Leczniczych dostarcza materiału do badań fitochemicznych prowadzonych przez pracowników tego Zakładu.

Dzięki środkom własnym oraz funduszom Unii Europejskiej w latach 2006–2007 przebudowano pomieszczenia Zwierzętarń, wprowadzając najwyższe światowe standardy bytowania zwierząt. W latach 2010–2013 przeprowadzono modernizację budynku głównego Instytutu, zapewniając tym samym wysoki poziom prowadzonych eksperymentów, poprawiając komfort pracy oraz estetykę wnętrza.

W 1970 roku przy ówczesnym Zakładzie Farmakologii PAN powstało studium doktoranckie, które funkcjonowało do roku 1997. W tym okresie ukończyło je 38 osób. Studium doktoranckie, finansowane ze środków własnych placówki, reaktywowano w 2003 roku; obecnie liczy ono 41 osób.

W 1971 roku Instytut uzyskał prawo do nadawania stopnia naukowego doktora nauk medycznych oraz doktora nauk przyrodniczych. Obecnie placówka ma prawo nadawania stopni naukowych doktora oraz, od 1994 roku, doktora habilitowanego nauk medycznych w dziedzinie biologii medycznej. W ciągu 62-letniej działalności placówki 32 pracowników Instytutu uzyskało tytuł naukowy profesora, 58 stopień naukowy doktora habilitowanego, w tym 28 osób na podstawie postępowań habilitacyjnych przeprowadzonych w Instytucie, oraz 219 stopień naukowy doktora, w tym 187 osób na podstawie przewodów doktorskich przeprowadzonych w Instytucie.

Od 1991 roku nastąpiła zmiana finansowania nauki. Programy międzyresortowe i węzłowe ustąpiły miejsca powołanemu Komitetowi Badań Naukowych (wprowadził system grantowy), następnie Ministerstwo Nauki i Informatyzacji, Ministerstwo Edukacji i Nauki i Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Pracownicy IF PAN uczestniczyli we wszystkich przeprowadzonych w tym czasie konkursach grantowych od I do XL, zdobywając 166 grantów (zwykle i pro-

motorskie), 1 grant zamawiany KBN, 1 grant zamawiany MNiSzW, 3 granty KBN Polsko-Niemieckie Projekty Zamawiane w dziedzinie Nauk Neurologicznych.

Od 2011 roku granty przyznaje jednostka podległa MNiSzW – Narodowe Centrum Nauki (badania podstawowe) oraz od 2007 roku NCBiR (jednostka realizująca zadania z zakresu polityki naukowej, naukowo-technicznej i innowacyjnej państwa).

Od 2011 roku do chwili obecnej (stan na 23 luty 2017r.) pracownicy Instytutu uzyskali 107 grantów NCN: (OPUS/45/, PRELUDIUM/35/, MAESTRO/4/, HARMONIA/5/, SONATA/10/, SONATA BIS/3/, ETIUDA/4/, SYMFONIA/1/, 3 granty NCBiR ERA-NET Neuron, 1 grant NCBiR ALLOSTERIX, 1 grant NCBiR LIDER, 5 grantów MNiSzW JUVENTUS PLUS, 1 grant MNiSzW INDEX PLUS.

Obok grantów finansowanych przez budżet państwa lub odpowiednie fundacje krajowe (3 granty HOMING PLUS Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, 1 grant POSTMOST Fundacji na rzecz Nauki Polskiej) pracownicy Instytutu prowadzili i prowadzą badania finansowane przez Unię Europejską (8 grantów) oraz szereg innych grantów: grantu Polsko-Norweskiego Funduszu Badań Naukowych, 2 granty Funduszu im. M. Skłodowskiej-Curie, 1 grant DFG, 1 projekt badawczy Polsko-Norweskiego Programu Badawczego NANONEUCAR, 1 projekt Funduszu Rozwiązywania Problemów Hazardowych HAZARD oraz 1 grant Niemieckiego Ministerstwa Edukacji i Nauki. W ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka współfinansowanego z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego Unii Europejskiej IF PAN realizował projekty: MODALL, DEMETER, PROKOG oraz MODBUD.

W okresie od 1988 do 2003 roku Instytut posiadał akredytację NIH (National Institute of Health USA) dotyczącą badań na zwierzętach laboratoryjnych.

Instytut prowadził i nadal prowadzi wieloletnią współpracę naukową z placówkami zagranicznymi – m.in. w Niemczech, Danii, Holandii, Włoszech, Stanach Zjednoczonych, Francji, Szwecji, Wielkiej Brytanii, Rosji i na Węgrzech. Współpraca ta zaowocowała wieloma wspólnymi publikacjami naukowymi i znaczną wymianą osobową.

Wymiana osobowa z zagranicą w latach 1986–2016 obejmowała 100 wyjazdów długoterminowych (powyżej 3 miesięcy), 739 wyjazdów krótkoterminowych oraz 1752 wyjazdy na konferencje zagraniczne i zjazdy. W tym okresie Instytut odwiedziło 747 gości zagranicznych.

Od wielu lat Instytut współpracuje z krajowym i zagranicznym przemysłem farmaceutycznym. Współpraca ta obejmuje badania naukowe i naukowo-usługowe leków oryginalnych i odtwarzanych, konsultacje naukowe i szkolenie pracowników przemysłu z dziedziny farmakologii. W latach 1974–1978 przy Instytucie funkcjonował Zespół Naukowo-Przemysłowy, finansowany częściowo przez Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa.

Instytut Farmakologii PAN (wówczas Zakład) w 1954 r. rozpoczął wydawanie kwartalnika „Dissertationes Pharmaceuticae” (głównie w języku polskim). W 1966 roku dokonano modyfikacji tytułu na „Dissertationes Pharmaceuticae et Pharmacologicae”, przechodząc równocześnie na dwumiesięczny cykl wydawniczy. Od 1968 roku czasopismo publikowane jest wyłącznie w języku angielskim. Kolejne zmiany tytułu nastąpiły w: 1973 roku – na „Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy”, 1993 roku – na „Polish Journal of Pharmacology” oraz w 2005 roku na „Pharmacological Reports”.

Od 2014 r. „Pharmacological Reports” wydawane jest we współpracy z wydawnictwem „Elsevier”. Wdrożony został elektroniczny system redagowania i produkcji czasopisma, a artykuły opublikowane, udostępniane są na nowoczesnej platformie o tematyce naukowo-techniczno-medycznej i szerokim międzynarodowym zasięgu.

„Pharmacological Reports” publikuje artykuły naukowe z zakresu farmakologii doświadczalnej i klinicznej. Są to prace oryginalne, przeglądowe, a niekiedy także streszczenia z kongresów i sympozjów naukowych. Czasopismo znajduje się na liście „Journal Citation Reports”, a jego aktualny współczynnik oddziaływania (wg JCR 2015 r.) wynosi 2,251.

Od 1984 roku Instytut organizuje Szkoły Zimowe poświęcone upowszechnianiu wiedzy o najnowszych osiągnięciach i kierunkach rozwoju neuropsychofarmakologii na świecie. Obok pracowników Instytutu uczestnikami Szkół są pracownicy współpracujących z Instytutem placówek oraz innych ośrodków naukowych – np. wyższych uczelni, instytutów resortowych itp. Dotychczas zorganizowano 33 Szkoły Zimowe.

W 1991 roku wprowadzono nową formę zebrań naukowych „wykłady monograficzne” z zakresu neurobiologii, neuropsychofarmakologii, neuroendokrynologii i neurochemii. Wykładają pracownicy Instytutu; wykłady w formie broszurowej są publikowane przez Dział Wydawnictw Instytutu. Dotychczas opublikowano 82 wykłady.

W latach 1954–2016 pracownicy Instytutu opublikowali 8177 prac, w tym oryginalnych 3694, w większości w renomowanych, międzynarodowych czasopismach, oraz uzyskali 26 patentów.

Pracownicy Instytutu za osiągnięcia naukowe w zakresie neuropsychofarmakologii otrzymali szereg liczących się nagród:

- 3 Międzynarodowe Nagrody Fundacji Anna Monika
- 4 Nagrody im. J. Śniadeckiego Wydziału Nauk Medycznych PAN
- 11 Nagród Sekretarza Naukowego PAN
- 13 Nagród Wydziału Nauk Medycznych PAN
- 5 Nagród Kopernikowskich Miasta Krakowa i PAU

- 6 Nagród Wydziału Lekarskiego im. T. Browicza PAU
- 1 Nagroda Prezesa Rady Ministrów za wysoko oceniane osiągnięcia będące podstawą nadania stopnia doktora habilitowanego
- 3 Nagrody Prezesa Rady Ministrów za wyróżniające się prace doktorskie
- 2 Nagrody Prezesa Rady Ministrów za wybitne osiągnięcia naukowe
- 1 Nagrodę oraz wyróżnienie Fundacji im. A. Baczko
- 1 Nagrodę Ministra Edukacji Narodowej
- 1 Nagrodę im. J. Konorskiego
- 6 stypendiów L'Oréal Polska dla Kobiet i Nauki przy wsparciu Polskiego Komitetu ds. UNESCO
- 1 stypendium International Rising Talents 2016, Fundacji L'Oréal-UNESCO For Women in Science International Awards 2016
- 5 stypendiów Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców
- 18 stypendiów Fundacji Nauki Polskiej dla młodych pracowników naukowych
- 2 stypendia Prezesa PAN za wybitne osiągnięcia naukowe przyznawane uczestnikom studiów doktoranckich prowadzonych przez instytuty PAN
- 1 nagroda Narodowego Centrum Nauki za osiągnięcia w zakresie badań podstawowych w obszarze nauk o życiu.

Dział Wydawnictw

Kierownik: Beata Kreiner
Elżbieta Dziedzicka

CZASOPISMO „PHARMACOLOGICAL REPORTS” (ISSN: 1734–1140; e-ISSN: 2299–5684)

Instytut (wówczas Zakład) Farmakologii PAN rozpoczął wydawanie czasopisma w 1954 roku pod nazwą „Dissertationes Pharmaceuticae”. Był to kwartalnik, w którym prace były publikowane głównie w języku polskim. W 1966 roku dokonano modyfikacji tytułu na „Dissertationes Pharmaceuticae et Pharmacologicae”, przechodząc równocześnie na dwumiesięczny cykl wydawniczy. Od 1968 roku czasopismo publikowane jest wyłącznie w języku angielskim.

Kolejne zmiany tytułu nastąpiły w: 1973 roku – na „Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy”, 1993 roku – na „Polish Journal of Pharmacology” oraz w 2005 roku – na „Pharmacological Reports”. Zachowano dwumiesięczny cykl wydawniczy oraz język angielski jako obowiązujący.

Od 2014 roku czasopismo „Pharmacological Reports” wydawane jest we współpracy z wydawnictwem „Elsevier”. Wdrożono elektroniczny system redagowania i produkcji czasopisma (najpierw EES, obecnie EVISE), wprowadzono kontrolę antywirusową i antyplagiatową wszystkich plików zamieszczonych w systemie, zaimplementowano ORCID – unikalny numer identyfikacyjny autora. Artykuły publikowane są w formacie „Articles-in-Press ahead of print” w celu maksymalnego skrócenia czasu ich publikacji i natychmiastowego udostępnienia zawartości czasopisma „online”. „Pharmacological Reports” wprowadzono do sprzedaży i dystrybucji w wersji elektronicznej, na nowoczesnej platformie o tematyce naukowo-techniczno-medycznej o szerokim międzynarodowym zasięgu.

W ostatnim czasie wdrożono szereg innowacji, mających na celu usprawnienie procesu publikacji prac, uatrakcyjnienie sposobu prezentacji wyników oraz bardziej skuteczne promowanie czasopisma:

- **AudioSlides:** krótka, multimedialna forma prezentacji, która daje autorom możliwość przedstawienia własnymi słowami głównych założeń pracy oraz promocji artykułu.
- **Interactive 3D Models:** forma wizualizacji danych, pozwalająca na lepszą prezentację złożonych struktur i ruchomych symulacji.
- **Interactive Network Viewer:** opcja umożliwiająca wzbogacenie publikacji przez wprowadzenie interaktywnych diagramów.
- **Virtual Microscope:** narzędzie pozwalające na wielokrotne powiększanie wysokiej jakości obrazu, dzięki czemu czytelnik ma dostęp do szczegółów i detali, które do tej pory były dla niego niedostępne.
- **Graphical Abstracts:** zwięzła, graficzna prezentacja pracy i dodatkowa możliwość promocji artykułu przez samego autora.
- **Highlights:** syntetyczne przedstawienie artykułu oraz dodatkowa możliwość promocji artykułu przez samego autora.

„Pharmacological Reports” publikuje artykuły naukowe z zakresu farmakologii doświadczalnej i klinicznej (w znacznie mniejszym stopniu). Są to prace oryginalne, przeglądowe, a niekiedy także streszczenia z kongresów i sympozjów naukowych. Publikowane są wyniki badań behawioralnych, biochemicznych, molekularnych i komórkowych, poszerzające wiedzę na temat mechanizmów działania leków oraz potencjalnych substancji leczniczych.

Obecnie czasopismo ukazuje się drukiem w nakładzie ok. 800 egzemplarzy rocznie.

W 2016 roku, oprócz regularnych prac opublikowano zbiór kilku prac przeglądowych dotyczących patofizjologii przewlekłych chorób zapalnych jelit (IBD) oraz najbardziej obiecujących metod leczenia IBD (badania obejmowały zarówno fazę przedkliniczną, jak i kliniczną). Publikacje te, wyodrębnione w specjalnej sekcji „Pharmacological Reports” (nr 4), zostały zaprezentowane na kongresie Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego, który odbył się we wrześniu 2016 roku.

Prace publikowane w czasopiśmie są referowane w „Biological Abstracts” (BIOSIS), „Chemical Abstracts”, „Excerpta Medica” (EMBASE), „International Pharmaceutical Abstracts” (IPA), „Polish Medical Bibliography GBL”, „Index Medicus” (MEDLINE), „Index Copernicus”, „Biotechnology Abstracts” oraz „Scopus”.

Czasopismo znajduje się na liście „Journal Citation Reports”. Aktualny impact factor dla „Pharmacological Reports” (wg JCR 2015 r.) wynosi **2,251**.

Czasopismo ma stronę internetową <http://www.journals.elsevier.com/pharmacological-reports/>, natomiast numery archiwalne (wydane do 2013 r.) dostępne są na stronie <http://www.if-pan.krakow.pl/pjp>.

Skład Redakcji:

- Władysław Lasoń – redaktor naczelny
- Grażyna Skuza – zastępca redaktora naczelnego
- Beata Kreiner – sekretarz redakcji
- Redaktorzy: Jacek Bojarski, Stefan Chłopicki, Władysława Daniel, Małgorzata Filip, Jolanta Jaworek, Irena Nalepa, Barbara Przewłocka.

Centrum Informacji Naukowej, Biblioteka i Archiwum

Kierownik: dr Anna Krzemińska
mgr Jolanta Szczepanik – st. dokumentalista
mgr Sylwia Mądro – mł. dokumentalista
Adam Kosek – referent
Maria Szymoniak – pomoc biblioteczna

Centrum Informacji Naukowej, Biblioteka i Archiwum, jako nowy dział w strukturze organizacyjnej Instytutu, powstało na mocy uchwały Rady Naukowej IF PAN z dnia 25 lutego 2014 roku (nr 23/X/14) z połączenia Działu Informacji Naukowej i Dokumentacji oraz SSP ds. Archiwum. Centrum spełnia zadania w trzech obszarach działalności wspierających prace naukowo-badawcze prowadzone w Instytucie. Po pierwsze, w ramach zadań z zakresu informacji naukowej gromadzi dane o osiągnięciach naukowych pracowników, publikacjach, wykonuje analizy bibliometryczne na różne potrzeby. Po drugie, gromadzi zbiory biblioteczne i udostępnia je, także w ramach wypożyczalni międzybibliotecznej. Po trzecie, gromadzi dokumentację powstającą w wyniku statutowej działalności Instytutu (w tym działalności naukowo-badawczej), jak również spuścizny wybitnych naukowców związanych z Instytutem.

Księgozbiór liczy obecnie 7650 egzemplarze książek (w tym serii i wydawnictw wielotomowych, co daje ponad 12 tysięcy woluminów) oraz 432 tytuły czasopism. W 2016 roku księgozbiór powiększył się o 16 książek zakupionych (z różnych źródeł finansowania) lub otrzymanych jako dary. Subskrypcja indywidualna i z tytułu udziału w konsorcjach za rok 2016 wynosiła 102 tytuły czasopism zagranicznych dostępnych *on-line* oraz 9 tytułów czasopism krajowych w wersji papierowej (w tym kwartalnik „Archiwista Polski”, czasopismo, na łamach którego podejmowane są aktualne zagadnienia i problemy dotyczące współczesnej archiwistyki, a w szczególności funkcjonowania archiwów zakładowych). Ponadto Centrum otrzymało w ramach wymiany i darów 18 tytułów czasopism (9 krajowych i 9 zagranicznych). Przez cały rok za pośrednictwem Centrum możliwy był również dostęp do baz pełnotekstowych: Medline (PubMed), Science Direct,

SpringerLink, Wiley, Nature i Science, EBSCO oraz bibliograficznych: Web of Knowledge i Scopus. Centrum koordynowało także dostęp do systemu informacji prawnej LEX Gamma (dostęp możliwy dla każdego pracownika Instytutu po indywidualnym zgłoszeniu). Przez 2016 rok koordynowało uczestnictwo Instytutu w dwóch konsorcjach zapewniających dostęp do czasopism on-line: w konsorcjum Lippincott, William and Wilkins (na platformie OvidSP) – dostęp do 75 tytułów – oraz w konsorcjum Nature – dostęp do 9 tytułów.

Zdecydowana większość książek składających się na zasób biblioteczny skatalogowanych jest w systemie bibliotecznym PROLIB – katalog dostępny jest on-line, z możliwością samodzielnego zamawiania, rezerwowania i prolongowania przez czytelników skatalogowanych publikacji. W systemie zarejestrowane są 163 konta czytelników (stan na koniec 2016 roku; rotacja w 2016 roku – ubyło 6 czytelników, przybyło nowo zapisanych 10), z czego 33 czytelników wykazywało aktywność (wypożyczenia 46, zwroty 54, prolongaty 6, odwiedziny 68). Łącznie odnotowano 174 takie akcje. Do katalogu bibliotecznego w wersji OPAC wprowadzonych zostało 480 nowych rekordów. Łącznie w systemie opisanych jest 12 379 rekordów. Około 120 czytelników korzystało na miejscu w Czytelnicy ze zbiorów podręcznych.

W ramach działającej wypożyczalni międzybibliotecznej wypożyczono do innych bibliotek 221 prac z naszego księgozbioru, a sprowadzono na potrzeby pracowników Instytutu 682 artykuły.

Działalność z zakresu informacji naukowej i bibliometrii to 26 wykonanych analiz bibliometrycznych indywidualnego dorobku naukowego pracowników Instytutu (na potrzeby wniosków grantowych, postępowań awansowych, oceny dorobku naukowego Instytutu, oceny kadry naukowej – adiunkci, asystenci – za lata 2014–2015 itp.). Opracowane zostały wykazy publikacji do konkursów Qualitas i Quantitas (159 pozycji), wykaz publikacji pracowników Instytutu z punktacją MNiSW (180 pozycji) oraz zestawienie publikacji (prac oryginalnych, przeglądowych, komunikatów zjazdowych) do rocznego Raportu Instytutu (492 pozycje za 2016 rok). Ponadto w ramach współpracy z Działem Koordynacji Badań Naukowych przygotowane zostały dane do sprawozdania z aktywności naukowej jednostki, dane do raportu z wykorzystania środków przyznanych na utrzymanie potencjału badawczego oraz wykaz czasopism naukowych z punktacją MNiSW, w których w latach 2014–2015 zamieszczali publikacje pracownicy Instytutu.

Zasób archiwalny wchodzący w skład Centrum liczy obecnie 137,40 mb. dokumentacji uporządkowanej i zewidencjonowanej. W roku 2016 przejęto i uporządkowano 26,98 mb. dokumentacji (555 j.a. – 683 tomy), w tym 8,52 mb. dokumentacji kategorii A (221 j.a. – 255 tomów). Dzięki zatrudnieniu dodatkowego pracownika do obsługi działalności archiwalnej uporządkowano 7,40 mb.

znajdującej się już w Archiwum dokumentacji Działu Wydawnictw kategorii A (46 j.a. – 235 tomów). Do uporządkowania i zewidencjonowania pozostało jeszcze ok. 35 mb. tej dokumentacji. Zrealizowano łącznie 4 kwerendy tematyczne i udostępnienia.

Centrum przejęło w depozyt historyczną dokumentację Polskiego Towarzystwa Przyrodników im. Kopernika na mocy umowy z dnia 16 czerwca 2016 roku w obmiarze 1,4 m³ (dokumentacja złożona została w wielkogabarytowych pudłach różnego formatu, stąd obmiar w m³). Przyjęcie depozytu wiązało się z katastrofalnymi warunkami, w jakich została zgromadzona dokumentacja o znaczeniu historycznym (nawet XIX-wiecznej proveniencji) w wyniku konieczności opuszczenia przez Towarzystwo dotychczas zajmowanego lokalu. W 2017 roku zostanie podjęta decyzja o ewentualnych możliwościach archiwalnego opracowania dokumentacji przez merytorycznych pracowników Centrum.

We wrześniu 2016 roku ukończono prace nad projektem kompletu przepisów kancelaryjno-archiwalnych (rzeczowy wykaz akt, instrukcja kancelaryjna, instrukcja archiwalna) i przekazano do zaopiniowania przez Archiwum Nauki PAN i PAU oraz zaakceptowania przez Archiwum Narodowe w Krakowie. Po konsultacjach i ostatecznej akceptacji zostaną one wdrożone w życie zarządzeniem Dyrektora IF PAN.

W pomieszczeniach magazynowych Archiwum prowadzone są regularne pomiary wilgotności i temperatury powietrza, zgodnie z obowiązującymi przepisami.

Ponadto Centrum prowadzi dokumentację przewodów doktorskich, postępowań o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego oraz postępowań o nadanie tytułu naukowego profesora. W 2016 roku wszczęto 19 przewodów doktorskich i jedno postępowanie o nadanie tytułu naukowego profesora. Zakończono 5 przewodów doktorskich. Centrum udostępnia także prace doktorskie i habilitacyjne po zakończeniu przewodów i postępowań – w roku 2016 przybyło 5 rozpraw doktorskich. Centrum koordynuje także egzaminy doktorskie w ramach studiów doktoranckich: z dyscypliny podstawowej (farmakologii) odbyło się 5 egzaminów, z dyscypliny dodatkowej (filozofii przyrody) odbyło się 19 egzaminów, z języka obcego nowożytnego (j. angielski) odbyło się 5 egzaminów.

Centrum na bieżąco, zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa, wprowadza dane w zakresie publikacji pracowników Instytutu do systemu Polskiej Bibliografii Naukowej, sprawozdając tym samym w Module Sprawozdawczym osiągnięcia Instytutu w tym zakresie. W 2016 roku do bazy wprowadzono i sprawozdano odpowiednio 21 artykułów i 4 monografie lub rozdziały w monografiach za okres październik–grudzień 2015 roku oraz 80 artykułów za okres styczeń–czerwiec 2016 roku.

Centrum sprawuje nadzór i obsługę nad urządzeniem wielofunkcyjnym ogólnodostępnym dla pracowników Instytutu. W 2016 roku wykonano za pomocą urządzenia 16 tysięcy kopii i wydruków oraz ponad 6 tysięcy skanów.

Pracownicy Centrum brali udział w organizacji XXXIII Szkoły Zimowej IF PAN (12–15.01.2016) oraz w przygotowaniach do XXXIV Szkoły Zimowej IF PAN (10–13.01.2017). W przypadku obu konferencji kierownik Centrum opracowała i zredagowała (redakcja techniczna i korekty) książeczki streszczeń wykładów.

Centrum koordynowało organizację szkolenia przeprowadzonego przez przedstawiciela Clarivate Analytics (dawniej część Thomson Reuters) na temat możliwości zastosowania i efektywnego wykorzystania programu EndNote.

Pracownicy Centrum brali aktywny udział w szkoleniach i konferencjach. Uczestniczyli w 9 szkoleniach internetowych (webinariach) na temat baz Web of Science i Scopus jako narzędzi umożliwiających tworzenie bibliografii oraz analiz bibliometrycznych pracowników nauki. Uczestniczyli również w konferencjach naukowych, krajowych i międzynarodowych, prezentując wykłady na temat współpracy na polu archiwalnym w ramach grupy wyszehradzkiej oraz o źródłach historycznych dotyczących bitwy pod Mohaczem (490 rocznica bitwy) w ramach XX Słowackich Dni Archiwalnych.

Kontynuowano realizowane w latach poprzednich przez Archiwum dokumentowanie bieżących wydarzeń działalności Instytutu, w szczególności wykładów gości zagranicznych (w 2016 roku wygłoszono 13 wykładów).

Kierownik Centrum uczestniczyła w pracach nad tworzeniem nowej strony internetowej Instytutu.

Studium Doktoranckie

Kierownik: prof. dr hab. Agnieszka Basta-Kaim

Studium Doktoranckie Instytutu Farmakologii PAN w 2016 roku kontynuowało swoją działalność, finansowaną ze środków Instytutu Farmakologii, a także funduszy KNOW przyznanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

W minionym roku na studiach doktoranckich kształciło się w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplina biologia medyczna, specjalność neuropsychofarmakologia łącznie 41 doktorantów. Wszyscy doktoranci IF PAN brali czynny udział zarówno w zebraniach naukowych pracowników Instytutu, jak i wykładach zaproszonych gości zagranicznych, które miały miejsce w Instytucie Farmakologii, a także poza nim. Doktoranci byli także uczestnikami XXXIII Zimowej Szkoły organizowanej przez prof. dr hab. Irenę Nalepę pt. „Metody bioinżynierii w neurobiologii i medycynie”, która odbyła się w dniach 12–15 stycznia 2016 roku w Krakowie. Aktywność naukowa doktorantów naszego Instytutu znalazła także wyraz w ich uczestnictwie w wielu innych konferencjach krajowych i zagranicznych, w tym w dwóch międzynarodowych, współorganizowanych przez Instytut Farmakologii PAN, które odbyły się w Krakowie: Congress of Society on Neuroimmune Pharmacology (6–9 kwietnia 2016 roku) oraz 2nd Central European Biomedical Congress (15–18 czerwca 2016 roku), a ich udział w tych prestiżowych wydarzeniach pokryty został z funduszy KNOW.

Wśród wielu nagród i wyróżnień, które w roku 2016 otrzymali słuchacze studium doktoranckiego, wspomnieć należy stypendium 16. edycji programu L'OREAL UNESCO „Dla kobiet i nauki”, które otrzymała mgr Joanna Rzemieniec. Co więcej, w gronie laureatów przyznanych po raz pierwszy w tym roku przez Prezesa PAN stypendiów za wybitne osiągnięcia uczestnikom studiów doktoranckich znalazły się dwie doktorantki IF PAN mgr Natalia Małek oraz mgr Joanna Rzemieniec.

Sukcesem jest także fakt, iż w IV edycji Konkursu Krajowej Reprezentacji Doktorantów oraz Rady Samorządu Doktorantów PAN na „Najbardziej prodoktorancki Instytut PAN” – PROPAN 2016, Instytut Farmakologii zajął zaszczytne 4 miejsce.

W 2016 roku, aż 19 uczestnikom Studium przy IF PAN otwarto przewody doktorskie, a 5 przyznano stopień doktora, w tym dwóm z wyróżnieniem.

W wyniku przeprowadzonego naboru na dzienne studia doktoranckie IF PAN przyjęto tylko 1 doktoranta. W ramach funduszy Instytutu Farmakologii oraz ze środków KNOW pokryto koszty wykładów przewidzianych programem studiów, a także ufundowano 39 stypendiów specjalnych dla doktorantów Instytutu.

Lokalna Komisja Etyczna ds. Doświadczeń na Zwierzętach

(z siedzibą w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie)

Przewodniczący: dr Adam Roman

W Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie działa II Lokalna Komisja Etyczna ds. Doświadczeń na Zwierzętach (II LKE), powołana przez Krajową Komisję Etyczną (KKE) w dniu 13 stycznia 2014 roku. Komisja ta pracowała pod przewodnictwem prof. dr hab. Bogusławy Budziszewskiej (Instytut Farmakologii PAN w Krakowie) do dnia 31.01.2016. II LKE w nowym składzie została powołana przez KKE w dniu 1 lutego 2016 roku. Prawne ramy działalności II LKE określają: Ustawa o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych z dnia 15.01.2015 (Dz. U. 2015, poz. 266) oraz Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w sprawie Krajowej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach oraz lokalnych komisji etycznych do spraw doświadczeń na zwierzętach z dnia 8.05.2015 (Dz. U. 2015, poz. 630) i w sprawie informacji dotyczących zwierząt wykorzystywanych w procedurach oraz trybu przekazywania tych informacji z dnia 4.11.2015 (Dz. U. 2015, poz. 1934).

II LKE opiniuje projekty badawcze i wydaje zezwolenia na prowadzenie doświadczeń z użyciem zwierząt w placówkach badawczych położonych w obszarze województwa świętokrzyskiego oraz następujących dzielnicach miasta Krakowa: Dzielnicą IV Prądnik Biały, Dzielnicą V Krowodrza, Dzielnicą VII Zwierzyniec, Dzielnicą VIII Dębniki, Dzielnicą X Swoszowice, Dzielnicą XI Podgórze Duchackie, Dzielnicą XII Bieżanów-Prokocim, Dzielnicą XIII Podgórze, Dzielnicą XV Mistrzejowice, Dzielnicą XVII Wzgórza Krzesławickie, zgodnie z właściwością miejscową zawartą w Załączniku nr 2 do Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w sprawie Krajowej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach oraz lokalnych komisji etycznych do spraw doświadczeń na zwierzętach z dnia 8.05.2015 (Dz. U. 2015, poz. 630).

W skład Komisji wchodzi 12 osób. Są wśród nich pracownicy naukowcy Instytutu Farmakologii PAN (prof. dr hab. Małgorzata Filip, dr hab. Joanna Mika, dr Adam Roman), Instytutu Zootechniki PIB (prof. dr hab. Monika Bugno-

-Poniewierska, prof. dr hab. Maria Skrzyszowska), Uniwersytetu Jagiellońskiego (dr hab. Kinga Sałat), Uniwersytetu Pedagogicznego (dr Paweł Wójs), pracownicy Akademii Górniczo-Hutniczej (mgr Barbara Wiktorowska) oraz przedstawiciele: Towarzystwa Opieki nad Zwierzętami (mgr Grażyna Bogacz-Sokół, mgr Beata Turzańska-Szacon), Polskiego Towarzystwa Nauk o Zwierzętach Laboratoryjnych (dr Magdalena Sowa-Kućma) i Ogólnopolskiej Federacji Organizacji Pomocy Dzieciom i Młodzieży Chorym na Cukrzycę (mgr Monika Zamarlik). Sekretarzem Komisji jest mgr Sylwia Mądro.

Fundacja im. J.J. Supniewskich

W 1985 roku została utworzona i zarejestrowana Fundacja im. J.J. Supniewskich, której początkowy majątek stanowił testamentary zapis zmarłej doc. dr Jadwigi Supniewskiej – 1 000 000 zł. Kwota ta była zasilana jednorazowymi lub systematycznymi dotacjami krajowego przemysłu farmaceutycznego lub zagranicznych firm farmaceutycznych współpracujących z Instytutem. Zarząd Fundacji tworzą członkowie Dyrekcji Instytutu. Początkowo statut Fundacji przewidywał, że z jej środków mogą być przyznawane nagrody dla młodych, wyróżniających się pracowników Instytutu. Nagrody te według osobnego regulaminu przyznaje Zarząd Fundacji na podstawie opinii Rady Naukowej Instytutu. W latach 1986–2016 przyznano ogółem 34 nagrody (L. Antkiewicz-Michaluk, R. Przewłocki, W. Lasoń, E. Mogilnicka, K. Wędzony, A. Pilc, M. Papp, A. Czyrak, W. Daniel, M. Śmiałowska, M. Dziedzicka-Wasylewska, P. Popik, I. Nalepa, A. Stojakowska, M. Bijak, M. Kubera, K. Ossowska, B. Karolewicz, M. Filip, J. Turchan, B. Budziszewska, J. Wardas, J. Wójcikowski, A. Basta-Kaim, M. Pietraszak, B. Szewczyk, M. Kajta, A. Pałucha, A. Haduch, J. Wierońska, E. Kozela, J. Mika, M. Kot, M. Korostyński).

W 1991 roku dokonano zmian w statucie Fundacji i obecnie jej środki mogą być przeznaczane, obok przyznawania corocznych nagród, również na wspomaganie młodych, wyróżniających się pracowników Instytutu poprzez częściowe finansowanie prowadzonych przez nich badań naukowych, częściowe finansowanie wyjazdów zagranicznych w celach badawczych, konsultacji, czynnego udziału w kongresach, sympozjach itp.

CZĘŚĆ SZCZEGÓŁOWA

Zakład Badań Nowych Leków

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Piotr Popik

Pracownicy naukowcy: dr hab. Rafał Ryguła (Kierownik Pracowni Neurobiologii Emocji i Procesów Poznawczych), dr hab. Agnieszka Nikiforuk, dr Małgorzata Hołuj, dr Tomasz Kos

Pracownicy inżynieryjno-techniczni: dr Eva Bollen, mgr Joanna Gołębiowska (grant; do 31.08.2016), mgr Martyna Krawczyk (od 11.04.2016), mgr Jakub Kręgiel (grant; do 31.01.2016), mgr Karolina Rojek (grant; do 31.07.2016), mgr Michał Rychlik (grant; od 10.03.2016), Lucyna Socha

Doktoranci: mgr Robert Drozd, mgr Agnieszka Potasiewicz, mgr inż. Dominik Rafa

NAJWAŻNIEJSZE OSIĄGNIĘCIE BADAWCZE W 2016 ROKU

Odkrycie zależności pomiędzy negatywną tendencyjnością oceny a podejmowaniem decyzji w warunkach ryzyka, podejmowaniem decyzji w warunkach niepewności oraz wrażliwością na negatywne informacje zwrotne u szczurów

Odkrycia te wspierają wysuniętą przez nas uprzednio tezę, że tendencyjność oceny może być poznawczym biomarkerem choroby depresyjnej w modelu zwierzęcym.

Wyniki badań zostały opublikowane w trzech pracach: 1) Drozd R, Cieslak PE, Rychlik M, Rodriguez Parkitna J, Ryguła R. Cognitive Judgment Bias Interacts with Risk Based Decision Making and Sensitivity to Dopaminergic Challenge in Male Rats. *Front Behav Neurosci.* 2016 Aug 23; 10: 163. 2) Ryguła R, Popik P, Trait "pessimism" is associated with increased sensitivity to negative feedback in rats. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2016 Jun;16 (3): 516–26. 3) Rafa D, Kregiel J, Popik P, Ryguła R., Effects of optimism on gambling in therat slot machine task. *Behav Brain Res.* 2016 Mar 1; 300: 97–105.

DZIAŁALNOŚĆ STATUTOWA

Ocena skuteczności antagonisty receptora 5-HT_{5A} w zwierzęcym modelu schizofrenii

Receptor 5-HT_{5A} jest jednym z najmniej poznanych podtypów receptorów serotoninowych. Dane literaturowe sugerują, że receptor ten może być celem farmakoterapii schizofrenii. W naszych badaniach określiliśmy skuteczność antagonisty receptora 5-HT_{5A}, związku SB-699 551, wobec zaburzeń poznawczych oraz objawów negatywnych w farmakologicznym modelu schizofrenii opartym na podaniach antagonisty receptora NMDA, ketaminy. Związek SB-699 551 odwracał wywołane ketaminą zaburzenia funkcji poznawczych w testach rozpoznawania nowego obiektu i przełączania uwagi u szczurów. Prokognitywne działanie związku zostało także odnotowane u zwierząt kontrolnych o niezaburzonej sprawności funkcji poznawczych. SB-699 551 wykazał również skuteczność w modelu deficytów zachowań socjalnych wywołanych podaniem ketaminy. Dane te wskazują, że receptor 5-HT_{5A} może być celem farmakoterapii nakierowanych na leczenie zaburzeń poznawczych oraz objawów negatywnych w schizofrenii, w tym dysfunkcji socjalnych.

Dane te zostały opublikowane w pracy: Nikiforuk A., Hołuj M., Kos T., Popik P.: The effects of a 5-HT_{5A} receptor antagonist in a ketamine-based rat model of cognitive dysfunction and the negative symptoms of schizophrenia. *Neuropharmacology*, 2016, 105, 351–360.

Prokognitywne efekty inhibitora fosfodiesterazy 10A: potencjalna rola receptorów dopaminowych D1

Inhibitory fosfodiesterazy 10A (PDE10A) mogą stanowić jedną z nowych strategii leczenia schizofrenii. Zahamowanie PDE10A prowadzi do aktywacji szlaku cAMP/PKA w obrębie jąder podstawnych. Efektem tego jest zwiększona aktywność szlaków przekazywania sygnału związanych z receptorem dopaminowym D1 i jednocześnie zahamowanie sygnałów receptora dopaminowego D2. Celem naszych badań było stwierdzenie czy aktywacja szlaku D1 może odpowiadać za prokognitywne efekty podań inhibitorów PDE10A. Wykazaliśmy, że inhibitor PDE 10A, związek MP-10, nasila sprawność przełączania uwagi (ang. *attentional set-shifting task*) u szczurów. Podobne fakty były obserwowane po podaniu selektywnego agonisty receptora D1, związku SKF-81,297. Prokognitywne działanie SKF-81,297 było blokowane poprzez podanie antagonisty receptorów D1, związku SCH-23 390. Podanie antagonisty nie zahamowało jednak efektów MP-10. Sugeruje to, że aktywacja receptorów D1 nie odpowiada za prokognitywne efekty podań MP-10 oceniane w teście przełączania uwagi u szczurów.

Dane te zostały opublikowane w pracy: Nikiforuk A., Potasiewicz A., Rafa D., Drescher K., Bespalov A., Popik P.: The effects of PDE10 inhibition on attentional set-shifting do not depend on the activation of dopamine D1 receptors. *Behav. Pharmacol.*, 2016, 27, 331–338.

ZADANIA BADAWCZE ZREALIZOWANE PRZEZ MŁODYCH NAUKOWCÓW

a) Doktorantka mgr Agnieszka Potasiewicz określiła skuteczność związków pozytywnie allosterycznie modulujących (PAM) aktywność cholinergicznym receptorów nikotynowych $\alpha 7$ ($\alpha 7$ nAChR) w porównaniu z ortosterycznym agonistą w farmakologicznym modelu schizofrenii opartym na podaniu antagonisty receptora NMDA, MK-801. Wykazano, że $\alpha 7$ nAChR PAM (CCMI, PNU120596) oraz agonista (A582941) poprawiają zaburzony proces bramkowania sensomotorycznego oraz zaburzenia pamięci roboczej w teście labiryntu T. Badane związki nie miały natomiast wpływu na proces uwagi i zwiększoną impulsywność zwierząt w teście 5 *choice serial reaction time task*.

Dane te zostały opublikowane w pracy: Potasiewicz A, Nikiforuk A, Hołuj M, Popik P. Stimulation of nicotinic acetylcholine $\alpha 7$ receptors rescue schizophrenia-like cognitive impairments in rats. *Journal of Psychopharmacology*. DOI: 10.1177/0269881116675509.

b) W teście hazardowym Iowa (*rat Iowa Gambling Task*) szczurom podano jednorazowo inhibitory wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny (amfetamina, metylfenidat), inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny (atomoksetyna) oraz łącznie metylfenidat i atomoksetynę. Paradygmat testu bada, czy testowane szczury wolą mniejszą, ale pewniejszą nagrodę pokarmową, obciążoną mniejszym ryzykiem otrzymania kary (wybory korzystne), czy nagrodę większą i rzadziej dostarczaną, a obciążoną większym ryzykiem otrzymania kary (wybory ryzykowne, niekorzystne). Podanie związków nie wpłynęło istotnie na wykonywanie testu. W przypadku podań amfetaminy występowała jednak silna tendencja do wzrostu częstości wyborów opcji najbezpieczniejszej (mgr Dominik Rafa).

c) Mgr Michał Rychlik uczestniczył w warsztatach TRANSLATIONAL NEUROSCIENCE AND MENTAL DISORDERS Bridging the gap between animal models and human condition, które odbyły się w dniach 4–9.11.2016 w Erice, Włochy.

d) Doktorant mgr Robert Drozd zajmował się realizacją zadań badawczych w grantie NCN nr UMO-2014/13/B/NZ4/00214 „Pesymizm jako kognitywny biomarker depresji w modelu zwierzęcym” finansowanym w ramach konkursu „OPUS 7” przez Narodowe Centrum Nauki. Praca Mgr R. Drozda polegała na treningu oraz testach zwierząt laboratoryjnych w wyrafinowanych paradyg-

matach behawioralnych (test interpretacji bodźca niejednoznacznego, test przetrutności uwagi oraz test probabilistycznego dyskutowania).

Opublikowane w pracy: Drozd R, Cieslak PE, Rychlik M, Rodriguez Parkitna J, Rygula R Cognitive Judgment Bias Interacts with Risk Based Decision Making and Sensitivity to Dopaminergic Challenge in Male Rats' *Front Behav Neurosci.* 2016 Aug 23;10:163.

e) Mgr Joanna Gołębiowska uczestniczyła w konferencji „4th International Seminar on Behavioral Methods” odbywającej się w dniach 8–11.09.2016 w Wiśle, Polska.

GRANTY

Grant NCN nr 2012/07/B/NZ7/01 150

Wpływ pozytywnych allosterycznych modulatorów nikotynowych receptorów cholinergiczných podtypu alfa7 na złożone procesy poznawcze

Kierownik grantu: dr hab. Agnieszka Nikiforuk

Celem przeprowadzonych eksperymentów było określenie działania pozytywnych allosterycznych modulatorów nikotynowych receptorów cholinergiczných podtypu alfa7 ($\alpha 7$ -nAChR PAM) w porównaniu z ortosterycznymi agonistami: w testach zwierzęcych, które pozwalają na badanie obszarów poznawczych istotnych w schizofrenii.

Określono skuteczność $\alpha 7$ -nAChR PAM, 3-furano-2-yl-N-p-tolyl-acrylamidu (PAM-2), w farmakologicznym modelu schizofrenii opartym o podania antagonisty receptora NMDA, ketaminy. Wykazano, że PAM-2 odwraca wywołane ketaminą deficyty elastyczności poznawczej w teście przełączania uwagi (ang. attentional set-shifting task) oraz zaburzenia pamięci wzrokowej w teście rozpoznawania nowego obiektu (novel object recognition task; NORT) u szczurów. PAM-2 niwelował również wywołane ketaminą zaburzenia interakcji socjalnych. Skuteczność $\alpha 7$ -nAChR PAM w zastosowanych testach była porównywalna z efektami podań agonisty tych receptorów, związku GTS-21.

Dane opublikowane w pracy: Potasiewicz A., Hołuj M., Kos T., Popik P., Arias HR., Nikiforuk A.: 3-Furan-2-yl-N-p-tolyl-acrylamide, a positive allosteric modulator of the $\alpha 7$ nicotinic receptor, reverses schizophrenia-like cognitive and social deficits in rats. *Neuropharmacology*, 2017, 113, v188-197.

Wykazano również, że $\alpha 7$ -nAChR PAM (związki CCMI i PNU-120596) odwracały wywołane podaniem MK-801 deficyty procesów bramkowania czuciowo-ruchowego, a także zaburzoną sprawność pamięci roboczej ocenianą w teście labiryntu T. Skuteczność allosterycznych modulatorów była porównywalna

z działaniem agonisty, związku A-582 941. Żaden z ligandów receptora $\alpha 7$ -nACh nie odwracał wywołanych podaniem MK-801 deficytów procesów uwagi oraz impulsywności w teście 5-CSRTT.

Dane opublikowane w pracy: Potasiewicz A., Nikiforuk A., Hołuj M., Popik P. Stimulation of nicotinic acetylcholine $\alpha 7$ receptors rescue schizophrenia-like cognitive impairments in rats. *Journal of Psychopharmacology* DOI: 10.1177/0269881116675509

Łączne podania niekompetycyjnego antagonisty receptora NMDA, memantyny, oraz inhibitorów acetylocholinoesterazy (AChEIs) stanowią strategię terapeutyczną prowadzącą do poprawy funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera. Wśród AChEIs galantamina, która jest również pozytywnym allosterycznym modulatorem receptorów nikotynowych, w tym $\alpha 7$ -nAChR, może mieć szczególnie korzystne działanie. Receptor $\alpha 7$ -nACh uczestniczy w interakcji pomiędzy układem cholinergicznym i glutaminianergicznym. Dlatego też podjęliśmy próbę oceny roli receptora $\alpha 7$ -nACh w mechanizmie prokognitywnego działania tej kombinacji leków. Wykazano synergistyczne efekty łącznych podań memantyny zarówno z galantaminą, jak i selektywnymi $\alpha 7$ -nAChR PAM (CCMI i PNU-120 596) w testach NORT i ASST u szczurów. Działanie to było hamowane po podaniu antagonisty receptorów $\alpha 7$ -nACh, metylokakonityny, co pokazuje, że jest ono zależne od receptora $\alpha 7$ -nACh. Badania te sugerują, że kombinacja memantyny z $\alpha 7$ -nAChR PAM może też być skuteczną strategią prowadzącą do nasilenia funkcji poznawczych.

Dane opublikowane w pracy: Nikiforuk A., Potasiewicz A., Kos T., Popik P. The combination of memantine and galantamine improves cognition in rats: The synergistic role of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine and NMDA receptors. *Behav. Brain Res.*, 2016, 313, 214–218.

Grant NCN PRELUDIUM nr 2014/15/N/NZ7/02 978

Wpływ ligandów nikotynowych receptorów cholinergicznych podtypu alfa7 na złożone procesy poznawcze i zachowania socjalne w neurorozwojowym modelu schizofrenii

Kierownik grantu: mgr Agnieszka Potasiewicz

Współcześnie stosowane leki przeciwpsychotyczne pozostają nieskuteczne w leczeniu zaburzeń poznawczych i negatywnych objawów schizofrenii. Stąd istnieje nagła potrzeba poszukiwania nowych, bardziej efektywnych związków. Ze względu na istotną rolę w regulacji procesów poznawczych oraz związek z patogenezą schizofrenii nikotynowe receptory cholinergiczne podtypu $\alpha 7$ ($\alpha 7$ nAChR) wydają się obiecującym celem farmakoterapii zaburzeń kognitywnych i objawów negatywnych schizofrenii. Receptory te mogą być aktywowane poprzez agonistę lub pozytywne allosteryczne modulatory (PAM). Pomimo proko-

gnitywnego działania agonistów $\alpha 7$ nAChR w badaniach przedklinicznych, ich skuteczność w hamowaniu zaburzeń kognitywnych nie została jednoznacznie potwierdzona w testach klinicznych. Niewiele natomiast wiadomo o skuteczności $\alpha 7$ nAChR PAM w zwierzęcych modelach schizofrenii o tym, jak wpływają na zmiany neurochemiczne charakterystyczne dla choroby oraz jakie są efekty wielokrotnych podań tych związków. Stąd też szczegółowym celem rozpoczęcia projektu PRELUDIUM jest ocena skuteczności $\alpha 7$ nAChR PAM typu I i II w porównaniu z ortosterycznym agonistą w neurorozwojowym modelu schizofrenii u szczurów. Zastosowany model pozwoli na naśladowanie nie tylko symptomatologii choroby, ale także etiologii i neurochemicznego podłoża schizofrenii. Terapia pacjentów cierpiących na schizofrenię związana jest z chronicznym przyjmowaniem leków. W związku z tym porównana zostanie skuteczność wielokrotnych podań ligandów $\alpha 7$ nAChR w zakresie normalizacji dysfunkcji złożonych procesów poznawczych (tj. pamięci rozpoznawczej), elastyczności poznawczej i bramkowania sensomotorycznego, objawów negatywnych (tj. zaburzeń zachowań socjalnych) oraz zmian neurochemicznych.

Na obecnym etapie badań proponowany neurorozwojowy model schizofrenii został oceniony u samic i samców szczurów w testach behawioralnych pozwalających na wykrycie dysfunkcji poznawczych charakterystycznych dla choroby. W teście rozpoznawania nowego obiektu zaobserwowano osłabioną pamięć rozpoznawczą u szczurów MAM. W teście przełączania uwagi, badającym elastyczność poznawczą, stwierdzono zaburzoną wykonalność testu przez szczury MAM (w fazie odwrócenia i we wszystkich etapach testu, odpowiednio u samców i samic). Samce, lecz nie samice MAM wykazywały osłabione bramkowanie czuciowo-ruchowe.

Model MAM zbadano również pod kątem objawów negatywnych (tj. zaburzeń zachowań społecznych) występujących w schizofrenii. W teście interakcji socjalnych wykazano obniżoną liczbę interakcji socjalnych samców i samic. W socjalności i preferencji do nowego osobnika zaobserwowano krótszy czas przebywania z innym szczurem należącym do grupy MAM w porównaniu z kontrolą. Obecnie trwa analiza nagrań ultradźwięków emitowanych podczas separacji od matki, stymulacji somatosensorycznej („łaskotek”) oraz interakcji socjalnych.

Projekt ERA-NET Neuron JTC2015 „Neurodevelopmental Disorders” RESPOND.

Rola serotoniny w patogenezie zaburzeń neurorozwojowych

Kierownik projektu: prof. Piotr Popik

Projekt RESPOND powstał w celu poszerzenia wiedzy na temat przyczyn i skutecznego leczenia psychicznych zaburzeń neurorozwojowych, takich jak zespół nadpobudliwości z deficytem uwagi (ADHD), spektrum zachowań autystycznych (ASD) i schizofrenii. Jednym z kluczowych neuroprzekaźników mózgu jest serotonina. Zaburzenia układu serotoninowego od dawna wiązano z patogenezą chorób psychicznych, jednak ich rola w powstawaniu zaburzeń neurorozwojowych nie jest dostatecznie poznana. Dlatego w projekcie zostaną użyte trzy szczepy genetycznie zmodyfikowanych szczurów, wykazujących zmiany funkcji dwóch najistotniejszych komponentów układu serotoninowego, takich jak TPH2 (hydroksylaza tryptofanu – enzym odpowiedzialny za syntezę serotoniny) oraz SERT (transporter odpowiedzialny na wychwyt zwrotny serotoniny). Zwierzęta te wykazują zwiększony (SERT KO) oraz zmniejszony poziom serotoniny (THP2 KO i TetO-shTPH2) w mózgu. W ramach części projektu, prowadzonej w Zakładzie Badań Nowych Leków IF PAN, wykonywane są szczegółowe badania behawioralne mające na celu ocenę zaburzeń zachowania szczurów, charakterystycznych dla ADHD, ASD i schizofrenii.

Projekt NoteSzHD (NCBiR) w ramach strategicznego programu badań naukowych i prac rozwojowych „Profilaktyka i leczenie chorób cywilizacyjnych” STRATEGMED

Nowa terapia zaburzeń psychiatrycznych oraz w chorobie Huntingtona ze szczególnym uwzględnieniem deficytów poznawczych (NoteSzHD; koordynator CelonPharma)

Celem projektu NoteSzHD są badania przedkliniczne i kliniczne innowacyjnych związków chemicznych, hamujących aktywność fosfodiesterazy 10A (PDE10A). W wyniku projektu NoteSzHD zostanie uzyskany bezpieczny i wysoce aktywny inhibitor drobnocząsteczkowy PDE10A o nowatorskim mechanizmie działania, charakteryzujący się wysoką selektywnością, korzystnymi parametrami farmakokinetycznymi oraz działaniem antypsychotycznym i prokognitywnym. Do tej pory nie zarejestrowano selektywnych inhibitorów PDE10. Nowy terapeutyk będzie mógł zostać wykorzystany w leczeniu schizofrenii i chorób z nią powiązanych oraz w chorobie Huntingtona. Ponadto scharakteryzowany zostanie mechanizm działania inhibitorów PDE10A i zbadane ścieżki sygnałowe mo-

dulowane przez aktywne związki. Projekt NoteSzHD będzie realizowany przez konsorcjum składające się z: Celon Pharma S.A., Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Instytutu Farmakologii PAN, Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Powyższe, nowatorskie podejście w terapii chorób neuropsychiatrycznych stanowi o innowacyjności proponowanego projektu.

- Zadanie 5. Ocena fizjologiczna i farmakodynamiczna jako potencjalnego celu zaburzeń neuropsychiatrycznych i kognitywnych
Kierownik zadania: prof. dr hab. Piotr Popik

Celem tego zadania jest zbadanie aktywności związku w panelu eksperymentów behawioralnych oceniających procesy kognitywne oraz „negatywne” objawy w zwierzęcych modelach zaburzeń psychiatrycznych. Do tej pory zbadano związki w następujących testach: test rozpoznania nowego obiektu (NOR), test przerzutności uwagi (ASST) oraz test interakcji socjalnych. Zbadano również związki pod kątem potencjalnych efektów uzależniających w teście warunkowej preferencji miejsca. W przyszłym roku zaplanowano zbadanie funkcji ligandów w teście na procesy uwagi (ang. 5-SCRT), teście symulacji gry na maszynie wrzutowej (ang. *Rat Slot Machine Task*) oraz w teście hazardowym Iowa (ang. *Rat Iowa Gambling Test*).

Projekt NATco (PBS3/B7/20/2015) w ramach Programu Badań Stosowanych finansowanego przez NCBiR Nowa nieamyloidowa terapia zaburzeń poznawczych

Celem projektu NATCo jest otrzymanie oryginalnych związków chemicznych, które powodując blokadę receptorów typu 5-HT₆ w szlakach neuroprzekaznictwa serotoninowego, prowadzą do poprawy funkcji poznawczych. Projekt NATCo, realizowany przez Konsorcjum dwóch jednostek naukowo-badawczych (Wydziału Farmaceutycznego UJCM i Instytutu Farmakologii PAN) oraz polskiej firmy farmaceutycznej Celon Pharma S.A., jest programem obejmującym fazę badań przedklinicznych (włączając ocenę toksykologiczną), których rezultatem będzie wyłonienie kandydata/ów na nowy lek prokognitywny o potencjalnym zastosowaniu m.in. w terapii choroby Alzheimera. W porównaniu z obecnie stosowanymi preparatami nowe związki cechuje odmienny mechanizm działania, a ich potencjał terapeutyczny zostanie wzbogacony o dodatkowe własności przeciwdepresyjne lub/i przeciwlękowe, co stanowi nowatorskie rozwiązanie w tera-

pii deficytów poznawczych oraz behawioralnych i psychologicznych zaburzeń towarzyszących demencji.

- Zadanie 5. Wstępna ocena aktywności farmakologicznej *in vivo*
Kierownik zadania: prof. Piotr Popik

Celem zadania jest zbadanie efektów prokognitywnych (zdolność odwrócenia zaburzenia pamięci deklaratywnej wywołanej podaniem fencyklidyny, PCP) 30 związków, w porównaniu z lekiem referencyjnym na szczurach w teście rozpoznania nowego obiektu NOR. Do tej pory zbadano 10 nowych substancji.

- Zadanie 7. Poszerzone badania farmakologiczne

Celem zadania jest weryfikacja skuteczności 6 wytypowanych związków, z zadań 5 i 6, w zaawansowanych testach ujawniających potencjał prokognitywny związków – test rozpoznania nowego obiektu po podaniu doustnym i ustalenie efektywnej dawki po podaniu doustnym; zbadanie 3 wyselekcjonowanych na podstawie zadań 5 i 6 związków w teście rozpoznania nowego obiektu po podaniu chronicznym oraz po podaniu jednokrotnym w zaawansowanym teście przerzutności uwagi. Do tej pory zbadano 6 substancji w teście NOR po podaniu doustnym. W tym roku zaplanowano wykonanie pozostałych celów tego zadania.

Grant NCN SONATA BIS 2 Nr 2012/07/E/NZ4/00 196

Neurobiologia optymizmu: badanie neuroanatomicznych i neurochemicznych źródeł tendencyjności poznawczej w modelu zwierzęcym

Kierownik grantu: dr hab. Rafał Ryguła

Celem realizowanego projektu było zbadanie farmakologicznych, neuroanatomicznych i neurochemicznych korelatów tendencyjności poznawczej (optymizmu i pesymizmu) u zwierząt laboratoryjnych.

W 2016 roku kontynuowano realizację zadań badawczych nr 3 i 4, tzn. badanie podłoża neurochemicznego tendencyjności poznawczej u szczurów poprzez przeprowadzenie neurochemicznie specyficznych, obustronnych lezji w wybranych strukturach mózgu i ocenę ich wpływu na tendencyjność poznawczą szczurów w teście interpretacji bodźca niejednoznacznego oraz weryfikację umiejscowienia oraz neurochemicznej specyficzności przeprowadzonych lezji. Wyniki eksperymentów sugerują istotną rolę dopaminy w rejonie kory zaoczołowej

w mediowaniu tendencyjności poznawczej szczurów. Wyniki realizacji projektu są obecnie w trakcie publikacji.

Grant NCN OPUS 7 nr 2014/13/B/NZ4/00 214

Pesymizm jako kognitywny biomarker depresji w modelu zwierzęcym

Kierownik grantu: dr hab. Rafał Ryguła

Projekt ten poświęcony jest kompleksowej weryfikacji hipotezy, że tendencyjność oceny może być kognitywnym biomarkerem depresji w modelu zwierzęcym.

W 2016 roku praca w ramach projektu zaowocowała realizacją poniższych zadań badawczych:

Zadanie badawcze numer 1. (Cel: określenie tendencyjności poznawczej jako trwałej cechy behawioralnej u poszczególnych zwierząt przy użyciu wielokrotnych testów interpretacji bodźca niejednoznacznego). Cel ten został osiągnięty poprzez trening behawioralny szczurów (patrz Ryguła et al., 2012), oraz wielokrotne testy interpretacji bodźca niejednoznacznego („skryning tendencyjności poznawczej” opisany w Ryguła et al., 2013). Na podstawie przeprowadzonych testów zwierzęta zostały zakwalifikowane do jednej z 2 grup – „optymistów” i „pesymistów”, podobnie jak w Ryguła et al. (2013).

Zadanie badawcze numer 2. (Cel: określenie behawioralnych różnic pomiędzy zwierzętami zaklasyfikowanymi jako „optymistyczne” i „pesymistyczne”). Wyniki naszych badań zostały opublikowane: (Rafa D, Kregiel J, Popik P, Ryguła R, Behav Brain Res. 2016 Mar 1;300:97–105; Ryguła R, Popik P, Cogn Affect Behav Neurosci. 2016 Jun;16(3):516–26; Drozd R, Cieslak PE, Rychlik M, Rodriguez Parkitna J, Ryguła R., Front Behav Neurosci. 2016 Aug 23;10:163)

Zadanie badawcze numer 3. (Cel: Określenie różnic we wrażliwości na przewlekły stres pomiędzy zwierzętami zaklasyfikowanymi jako „optymistyczne” i „pesymistyczne”). W wyniku realizacji zadania zbadano, jak przewlekły stres wpływa na giętkość poznawczą szczurów „optymistycznych” i „pesymistycznych” w teście przeczutności uwagi (eng. Attentional Set Shifting Test, ASST). Choć wyniki badań nie wykazały interakcji pomiędzy przewlekłym stresem a przeczutnością uwagi u „optymistów” i „pesymistów” to nieoczekiwanym rezultatem realizacji eksperymentów była obserwacja, że przewlekły stres powoduje deficyty motywacyjne (mierzone za pomocą oceny latencji podejścia do eksperymentalnej nagrody), ale tylko u zwierząt „pesymistycznych”. Obserwacja ta pokrywa się z naszymi wcześniejszymi wynikami sugerującymi zwiększoną wrażliwość na stres u zwierząt „pesymistycznych” (Ryguła et al. 2016, Neuropsychopharmacology). Wyniki badań zostały zaprezentowane na międzynarodowych konferencjach naukowych: „NEURONUS 2016 IBRO & IRUN Neuroscience Forum”

odbywającej się w Krakowie w dniach 22–24 kwietnia 2016, 4th International Seminar on Behavioral Methods’ odbywającej się w dniach 8–10 września 2016 w Wiśle, oraz „TRANSLATIONAL NEUROSCIENCE AND MENTAL DISORDERS Bridging the gap between animal models and human condition” odbywającej się w dniach 4–9 listopada 2016 w Erice, Włochy. Dalsze badania w ramach tego zadania badawczego są w toku.

Zadanie badawcze numer 4. (Cel: określenie różnic we wrażliwości „optymistów” i „pesymistów” na efekty leków przeciwdepresyjnych.) – badania są w toku.

Zakład Biochemii Mózgu

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Irena Nalepa

Pracownicy naukowcy: prof. dr hab. Jerzy Vetulani, dr Piotr Chmielarz, dr Grzegorz Kreiner, dr Justyna Kuśmierczyk (grant), dr Adam Roman, dr Agnieszka Zelek-Molik

Pracownicy inżynierjno-techniczni:

mgr inż. Monika Bagińska, mgr Adam Bielawski, mgr Katarzyna Chorążka, mgr Marta Kowalska

Doktoranci: mgr Monika Jankowska (grant), mgr Katarzyna Rafa-Zabłocka

NAJWAŻNIEJSZE OSIĄGNIĘCIE BADAWCZE W 2016 ROKU

Odkrycie, że lek przeciwdepresyjny – imipramina – podawana wielokrotnie indukuje wzrost fosforylacji PYK2, niereceptorowej kinazy tyrozynowej zaangażowanej w regulacji procesu plastyczności synaptycznej, enzymu, który nie był dotychczas rozważany jako miejsce uchwytu dla mechanizmu działania imipraminy. Wykazanie równoczesnego obniżenia fosforylacji kinazy FAK i poziomu kompleksów FAK z białkami efektorowymi Src i p130Cas oraz podwyższenia poziomu ERK1 i ERK2.

Zalewska et al., *Biochim. Biophys. Acta-Gen.Subj.*, 2016, 1890, 424–433.

DZIAŁALNOŚĆ STATUTOWA

Aktywność układu odpornościowego w procesach neurodegeneracji oraz ośrodkowe mechanizmy odpowiedzi na stres

a) Ocena aktywności obwodowego układu odpornościowego w mysim modelu objawowej fazy choroby neurodegeneracyjnej Huntingтона

Badano aktywność makrofagów otrzewnowych w mysim modelu przypominającym chorobę Huntingtona – linia myszy TIF-IAD1RCre. Pozbawione są one czynnika transkrypcyjnego TIF-IA selektywnie w neuronach kolczystych prądkowia, co powoduje postępującą degenerację z szerokim spektrum zmian fenotypowych odzwierciedlających chorobę Huntingtona. Badania przeprowadzono w wieku 11 i 19 tyg., tj. w okresie przedobjawowym i w okresie wyraźnych zaburzeń neurologicznych. Makrofagi otrzewnowe hodowano pozaustrojowo przez 48 godz. bez stymulacji lub stymulowano lipopolisacharydem (LPS) w stężeniu 1 μ /ml medium. Oznaczano syntezę tlenku azotu (NO) i aktywność arginazy, parametrów pozwalających wnioskować o funkcjonalnym fenotypie makrofagów i o tendencji (pro- lub przeciwzapalnej) w obwodowym układzie odpornościowym. Stwierdzono brak istotnych różnic w podstawowej syntezie NO w obu grupach wiekowych. Natomiast synteza NO po stymulacji LPS była niższa u myszy TIF-IAD1RCre i podwyższona u myszy 19-tyg. Indeks stymulacji NO (krotność wzrostu syntezy NO indukowanej LPS) był niższy u myszy TIF-IAD1RCre, a wyższy u zwierząt starszych. Indywidualne porównanie grup wykazało ($p < 0,01$) obniżenie indeksu stymulacji NO u 19-tyg. myszy TIF-IAD1RCre, w porównaniu z myszami dzikimi w tym samym wieku. W aktywności arginazy nie stwierdzono istotnych różnic. Zaobserwowano natomiast obniżenie indeksu stymulacji u myszy 19-tyg ($p < 0,001$). Stosunek aktywności arginazy do syntezy NO jest odzwierciedleniem funkcjonalnej polaryzacji makrofagów. W hodowlach niestymulowanych nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami, natomiast w hodowlach stymulowanych LPS zaobserwowano obniżenie tego parametru u myszy starszych niezależnie od genotypu ($p < 0,01$). Podsumowując, wyniki wskazują na obniżoną wrażliwość makrofagów na LPS u badanych myszy transgenicznym, szczególnie w wieku 19 tyg., co sugeruje dysregulację w obwodowym układzie odpornościowym myszy linii TIF-IAD1RCre.

b) Wpływ przewlekłego stresu unieruchomienia na receptory beta(1)-adrenergiczne i ekspresję białek G w wybranych regionach mózgu szczura

Przedłużona ekspozycja na stres może wywołać strukturalne i funkcjonalne zmiany w hipokampie i korze przedczołowej, jednak molekularne mechanizmy odpowiedzialne za patologię reakcji stresowej nie są wyjaśnione. Badano wpływ przewlekłego stresu unieruchomienia (3 godz./dzień/14 dni) oraz systemowej blokady receptorów beta-adrenergicznych (beta(1)AR) betaksololem (5 mg/kg lub 1 mg/kg, podawany w drugim tygodniu stresowania) na gęstość beta(1)AR w przodomózgowiu oraz na ekspresję wybranych białek G, heterotrimerycznych i monomerycznych w hipokampie dorosłych szczurów Wistar Han. Szczury dekapitowano 25 godz. od ostatniej sesji stresu i podania leku i izolowano tkankę mózgową. Gęstość beta(1)AR oceniano w korze przedczołowej (PFC),

hipokampie, jądrze połączonej przegrody (NAc), jądrach migdałowych i wzgórzu metodą autoradiograficznej analizy wiązania [³H]CGP12177. Oznaczenie ekspresji wybranych białek heterotrimerycznych: Gaq, Ga11, Ga12 oraz monomerycznych: RhoA, RhoB, RhoC i Rac1/2/3 wykonano metodą Western Blot. Zmiany gęstości beta(1)AR indukowane stresem i/lub betaksololem były nieliczne i dotyczyły głównie kory przedczołowej. W korze obręczy oraz mPFC (PR+IL) samo podanie betaksololu spowodowało podwyższenie wartości Bmax dla beta(1)AR względem grupy kontrolnej i grupy stresowanej. Natomiast taki efekt nie był obserwowany w grupie stresowanej leczonej betaksololem. W powłoce NAc gęstość beta(1)AR w grupie stresowanej nieleczonej oraz grupie otrzymującej betaksolol była obniżona w stosunku do zwierząt stresowanych i leczonych betaksololem. Jednak żadna z różnic wartości Bmax w tych trzech grupach nie była statystycznie znamiennej względem kontroli. Analiza ekspresji białek G wykazała, że wielokrotny stres unieruchomienia znacząco nasilił ekspresję RhoA w hipokampie, a zablokowanie transmisji noradrenergicznej związanej z beta(1)AR odwracało ten efekt, co wskazuje na istotną rolę tego receptora w pośredniczeniu w zmianach plastycznych związanych ze szlakiem RhoA. Natomiast nie odnotowano istotnych zmian w poziomie ekspresji pozostałych badanych białek.

ZADANIA BADAWCZE ZREALIZOWANE PRZEZ MŁODYCH NAUKOWCÓW

a) Określenie wpływu chronicznego stresu na ekspresję wybranych neurotrofin i ich receptorów w warunkach braku receptora glukokortykoidów w układzie noradrenergicznym

Badania prowadzono na samcach myszy transgenicznych z selektywnie usuniętym receptorem glikokortykoidów w komórkach syntezujących adrenalinę i noradrenalinę (linia GR^{DBHCre}). Zbadano wpływ chronicznego stresu unieruchomienia (2 godz./dzień/14 dni) na ekspresję czynników troficznych: czynnika pochodzenia mózgowego – BDNF i neurotrofiny 3 – NTF3 oraz ich receptorów TrkB i TrkC w korze przedczołowej (PFC) i hipokampie. W PFC chroniczny stres spowodował wzrost poziomów mRNA dla neurotrofiny NTF3 oraz receptora TrkB jedynie u myszy kontrolnych. Natomiast w przypadku mRNA dla BDNF stres wywołał spadki zarówno u myszy kontrolnych, jak i u mutantów GR^{DBHCre}. W hipokampie stres wywołał wzrost w ekspresji mRNA dla NTF3 i TrkB u myszy kontrolnych, natomiast u mutantów obserwowano odwrotną tendencję. Stres wywoływał również istotne statystycznie spadki w poziomach BDNF niezależnie od genotypu.

b) Analiza poziomu uwalniania cytokin przez makrofagi otrzewnowe u myszy transgeniczných TIF-IAD1RCre: badania w warunkach podstawowych i po stymulacji lipopolisacharydem

Zbadano produkcję cytokin przez makrofagi otrzewnowe myszy transgeniczných linii TIF-IAD1RCre, pozbawionych czynnika transkrypcyjnego TIF-IA selektywnie w neuronach kolczystych prądkowia. Makrofagi otrzewnowe, pobrane od myszy w wieku 11 i 19 tyg., hodowano pozaustrojowo przez 48 godz. bez stymulacji lub stymulowano lipopolisacharydem (LPS). Następnie w supernatantach oznaczano poziom cytokin prozapalnych interleukiny 1 β (IL-1 β) i interleukiny 6 (IL-6) oraz przeciwzapalnych interleukiny 4 (IL-4) i interleukiny 10 (IL-10). Stwierdzono statystycznie istotne różnice jedynie w syntezie IL-1 β . W warunkach podstawowych zaobserwowano wpływ wieku zwierząt: starsze zwierzęta produkowały siedmiokrotnie więcej tej cytokiny niż młodsze. Natomiast po stymulacji LPS zaobserwowano interakcję pomiędzy wiekiem a genotypem. U starszych mutantów synteza IL-1 β była obniżona w stosunku do niezmutowanej kontroli.

c) Wygenerowanie z użyciem systemu mutacji warunkowych Cre/loxP myszy z podwójną delecją genów kodujących czynnik transkrypcyjny TIF-IA oraz sirtuinę 1 (SIRT1) w prądkowiu

Spośród badanej w innym projekcie linii myszy transgeniczných z selektywną ablacją czynnika transkrypcyjnego TIF-IA w neuronach prądkowia TIF-IAD1RCre wydzielono grupę zwierząt o optymalnym genotypie (Cre+ flox/-) i skrzyżowano ze zwierzętami cre negatywnymi, zawierającymi otoczony sekwencjami loxP gen kodujący sirtuinę 1 (SIRT1). W międzyczasie dobrano odpowiednie sekwencje starterów i opracowano protokół genotypowania do określenia obecności genu kodującego sirtuinę 1. Zgenotypowano otrzymane zwierzęta i spośród dostępnych miotów wybrano zwierzęta heterozygotyczne względem genu kodującego TIF-IA i SIRT1, które wprowadzono w kolejną rundę parowań. Z kolejnych miotów wyselekcjonowano zwierzęta podwójnie zmutowane z nowo otrzymanej linii TIF-IASIRTD1Cre (genotyp: cre+; TIFIAflox/flox; SIRT1flox/flox) i dobrano do nich odpowiednie kontrole (zwierzęta cre negatywne).

GRANTY

Grant NCN OPUS nr 2011/03/B/NZ7/05 949

Farmakologiczna weryfikacja potencjalnych strategii neuroprotektorycznych w nowych, genetycznych modelach progresywnej neurodegeneracji u myszy, opartych o system selektywnie indukowanych mutacji Cre/loxP

Kierownik grantu: dr Grzegorz Kreiner

Realizację projektu zakończono dnia 21.04.2016. W końcowym etapie projektu uzupełniono pełną charakterystykę myszy TIFIAD1RCre (fenotyp odzwierciedlający zmiany obserwowane w chorobie Huntingtona). Przeanalizowano wyniki po chronicznych podaniach riluzolu (związek nasilający neurogenezę; podania: 2 tygodnie, 5 mg/kg *i.p.*, 1 × dziennie), rapamycyny (inhibitor szlaku mTOR, podania: 3 tygodnie, 10 mg/kg *i.p.*, 1 × dziennie) i trehalozy (związek stymulujący autofagocytozę niezależnie od szlaku mTOR, podania: roztwór 2%, *per os*). Efekty podań ww. związków analizowano na poziomie behawioralnym w teście oceny sprawności lokomotorycznej (rotarod) oraz molekularnym poprzez analizę ekspresji markerów proliferacji komórkowej (Ki67), autofagocytozy (LC3), przebiegu procesów neurodegeneracyjnych (m.in. NeuN, GFAP), stresu oksydacyjnego (NITT, 8-OHdG), szlaku mTOR (S6, pS6, 4EBP1, p4EBP1) z użyciem technik immunohistochemicznych oraz Western Blot. Wykazano, iż nasilenie procesu autofagocytozy poprzez chroniczne podania trehalozy może wpływać pozytywnie na modulację fenotypu mutacji. Zwierzęta przyjmujące trehalozę wykazywały się zwiększonym poziomem ekspresji białka LC3 (marker autofagocytozy), co było skorelowane z niewielkim opóźnieniem fenotypu mutacji w linii TIFIAD1RCre. Badania oparte na próbie stymulacji neurogenetycznej w prążkowie poprzez chroniczne podania riluzolu nie przyniosły pozytywnych rezultatów – niewielkie nasilenie neurogenetycznej wykazane w barwieniach z użyciem markera Ki67, obserwowane po podaniach tego związku, nie wpłynęło na kinetykę procesu neurodegeneracji, jak również na zmiany w morfologii neuronów mierzone analizą liczby kolców dendrytycznych.

Grant NCN OPUS nr 2014/13/B/NZ7/02 293

Ocena roli czynnika transkrypcyjnego CREB w mechanizmach działania leków przeciwdepresyjnych: badania na nowych genetycznych modelach opartych o system warunkowej rekombinazy Cre/loxP

Kierownik grantu: dr Grzegorz Kreiner

Przeprowadzono wstępną weryfikację na poziomie transkryptomycznym ewentualnych zmian wywołanych przez selektywną, funkcjonalną ablację genu kodującego czynnik transkrypcyjny CREB w badanych populacjach komórek noradrenergicznych (linia CrebDbhCreCREM^{-/-}) oraz serotoninowych (linia CrebTph2CreCREM^{-/-}). Przetestowano i dokonano wyboru najlepszej metody izolacji RNA z małych struktur mózgowych (grzbietowe jądro szwu – DRN; miejsce sinawe – LC). Wybrane próbki zostały poddane profilowaniu ekspresji genów techniką mikromacierzy cDNA i na tej podstawie wyodrębniono grupy transkryptów ulegających zmiennej ekspresji pod wpływem wprowadzonej mutacji. Dodatkowo wykonano oznaczenia poziomu ekspresji mRNA wybranych genów o postulowanej istotnej roli w mechanizmie działania LPD oraz zależnych od białka CREB w korze przedczołowej i hipokampie, strukturach mózgowych zaangażowanych w patofizjologii depresji. We wstępnych badaniach wykazano szereg zmian ekspresji genów w linii myszy z selektywnym usunięciem białka CREB w układzie noradrenergicznym (CrebDbhCreCREM^{-/-}). Zmiany te dotyczyły głównie genów z grupy neurotrofin oraz cytokin. W kolejnym etapie badań przeprowadzono 2 serie 3-tygodniowych chronicznych podań wybranych leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny (dezipramina), serotoniny (fluoksetyna) oraz o mieszanym mechanizmie działania (duloksetyna). Pobrano struktury mózgowe i zabezpieczono materiał do dalszych oznaczeń m.in. ekspresji wybranych białek zależnych od CREB metodą Western Blot. Wykonano oznaczenia poziomu neurotransmitterów metodą HPLC – wyniki znajdują się w trakcie analizy statystycznej i opracowywania.

Grant NCN OPUS nr 2015/17/B/NZ7/03 018

Różnicowanie udziału trzech podtypów receptora alfa(1)-adrenergicznego w efektach leków przeciwdepresyjnych: badania w oparciu o genetyczne modele *in vitro* oraz *in vivo*

Kierownik grantu: prof. Irena Nalepa

Badania dotyczące dwu podtypów receptora α_1 -adrenergicznego (AR), receptorów α_1A i α_1B , prowadzono na wygenerowanych wcześniej w naszym zakładzie

liniach komórek PC12 transfekowanych plazmidami ze wstawkami cDNA kodującymi ludzkie receptory powyższych podtypów. Potwierdzono funkcjonalność obydwóch receptorów przez oznaczenie akumulacji fosforanów inozytolu stymulowanej agonistami. W ramach badań *in vitro* na liniach komórek PC12 ze stabilną ekspresją receptorów adrenergicznych $\alpha 1A$ -AR i $\alpha 1B$ -AR analizowano wpływ 24-godzinnej i 5 dniowej inkubacji z lekami przeciwdepresyjnymi (w stężeniu $10 \mu\text{M}$), na akumulację fosforanów inozytolu stymulowaną noradrenaliną (7 stężeń w zakresie od 2×10^{-10} do 2×10^{-4} M, oznaczenia za pomocą IP-One HTRF[®] assay kit, Cisbio). Zbadano efekt następujących leków przeciwdepresyjnych: citalopramu, dezypraminy, reboksetyny, fluoksetyny, imipraminy, maprolityny i mianseryny. Stwierdzono, że wpływ inkubacji z badanymi lekami na reaktywność obydwu receptorów na stymulację noradrenergiczną jest częściowo zróżnicowany, chociaż efekty leków wydają się niezależne od długości okresu inkubacji. W przypadku $\alpha 1A$ -AR zaobserwowano efekty citalopramu i imipraminy, odpowiednio nasilenie i osłabienie reaktywności receptora. Z kolei reaktywność $\alpha 1B$ -AR na noradrenalinę była podwyższona w wyniku działania citalopramu, mianseryny, imipraminy i dezypraminy. Ponadto podjęto próbę wklonowania do komórek plazmidu pcDNA3.1/Hygro(+) ze wstawką kodującą gen ludzkiego receptora $\alpha 1D$. Pomimo zastosowania kilku metod klonowania (transfekcja z Lipofectamine 2000 i 3000, TurboFect oraz X-tremeGENE) i otrzymania klonów opornych na antybiotyk selekcyjny, nie udało się uzyskać funkcjonalnego klonu, który po stymulacji noradrenaliną generował fosforany inozytolu. Trwają prace nad wdrożeniem dostępnych komercyjnie komórek z ekspresją receptora $\alpha 1D$ -AR.

Grant NCN SYMFONIA nr 2015/16/W/ST5/00 005

Air Pollution versus Autoimmunity: Role of multiphase aqueous Inorganic Chemistry (APARIC). Zanieczyszczenia powietrza a choroby autoimmunologiczne: rola wielofazowej chemii nieorganicznej

(realizowany przez konsorcjum w składzie: Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Wydział Lekarski Collegium Medicum UJ, Instytut Farmakologii PAN)
Kierownik grantu: prof. Rudolf van Eldik
Kierownik Zespołu Badawczego 3 (Instytut Farmakologii PAN): prof. Irena Nalepa

- Zadanie 4. Model eksperymentalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia (EAE)
Kierownik zadania: prof. Irena Nalepa

W badaniach *in vitro* przeprowadzono ocenę wpływu dwóch form standardowych zanieczyszczeń pyłowych (PM): surowej (NIST 1648A) i pozbawionej mate-

rii organicznej przez 2-godzinne działanie zimnej plazmy (LAp 120) na wybrane parametry aktywności komórek neuronalnej linii SH-SY5Y. Badano żywotność komórek, aktywność metaboliczną, proliferację i syntezę wolnych rodników tlenowych (ROS) w hodowlach poddanych działaniu PM w stężeniach w zakresie 0,1–100 µg/ml medium hodowlanego przez 4–48 godz. Wykazano, że zarówno NIST 1648A, jak i LAp 120 nie wpływały na żywotność komórek, ale zaburzały proliferację i obniżały aktywność metaboliczną jedynie w wysokich stężeniach i dłuższych czasach inkubacji. Po krótkotrwałej inkubacji (6 godz.) obydwie formy PM w najwyższych zastosowanych stężeniach nasilały syntezę ROS. Po długotrwałej (48-godz.) inkubacji stymulujący efekt był wyraźny w przypadku LAp 120, a w przypadku NIST 1648A był słabiej zaznaczony.

W ramach badań *in vivo* przeprowadzono wstępne doświadczenia zmierzające do określenia warunków wywoływania EAE u samic myszy C57BL/6J z użyciem peptydu MOG35-55. Ustalono, że EAE o pożądanym nasileniu (1,5–2,5 pkt.) można otrzymać, podając MOG w dawce 200 µg/szt. i toksynę krztuśca w dawce 150 ng/szt. Przebieg choroby oceniano na podstawie obserwacji stanu zwierząt oraz testów behawioralnych: testu rota-rod, wolnego pola oraz pomiaru aktywności lokomotorycznej w aktometrach.

Zakład Chemii Leków

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Andrzej J. Bojarski

Pracownicy naukowcy: dr Ryszard Bugno, dr Rafał Kurczab, dr Stefan Mordalski, dr Sabina Podlewska, mgr Grzegorz Satała, mgr Dawid Warszycki,

Pracownicy badawczo-techniczni: dr Jerzy Michaluk, dr Maria Paluchowska, dr Anna Stankiewicz (grant), dr Jakub Staroń

Pracownicy inżynierjno-techniczni: mgr Agata Hogendorf, mgr Katarzyna Kaczorowska (grant), mgr Rafał Kafel, Aneta Koziół, Krystyna Nęcza

Doktoranci: mgr Adam Hogendorf (umowa WCh UJ), mgr Krzysztof Rataj

■ NAJWAŻNIEJSZE OSIĄGNIĘCIE BADAWCZE W 2016 ROKU

Selektywni agoniści receptora 5-HT₇, o charakterze niezasadowym.

■ DZIAŁALNOŚĆ STATUTOWA

■ Poszukiwanie nowych ligandów dla receptora 5-HT_{5A}

Receptor 5-HT_{5A} jest jednym z najsłabiej zbadanych receptorów serotoniny. W oparciu o nieliczne ligandy tego receptora ($K_i < 100$ nM) wyekstrahowane z bazy ChEMBL oraz o związki nieaktywne ($K_i > 1000$ nM) opracowano protokół skринingowy, składający się z (1) filtra wykorzystującego Substructural Connectivity Fingerprints i Extreme Entropy Machines oraz (2) dokowania do skonstruowanych modeli homologicznych receptora 5-HT_{5A}. Analiza wyników dokowania była wspomaganą profilem fingerprintów strukturalnych (SIFt) dla ligandów 5-HT_{5A}. Równolegle wyprowadzono linię komórkową HEK293 z nadekspresją receptora 5-HT_{5A}.

I ZADANIA BADAWCZE ZREALIZOWANE PRZEZ MŁODYCH NAUKOWCÓW

a) Temat nowego zadania badawczego: Rola i znaczenie wiązań halogenowych w oddziaływaniu ligandów klasy A GPCR (dr Rafał Kurczab)

W ramach projektu zostały opracowane narzędzia (programy i skrypty), które wykorzystano do wyznaczenia aminokwasów będących punktami uchwytu dla wiązań halogenowych wszystkich wykrystalizowanych receptorów GPCR A. Z bazy ChEMBL wyciągnięto wszystkie struktury, których pochodne halogenowe wykazywały wzrost aktywności względem danego receptora (tzw. zbiory XSAR) i zadokowano do odpowiednich receptorów GPCR z użyciem metody dokowania QM/MM. Kolejno, przy użyciu tej metody, wyznaczono także aminokwasy dla niewykrystalizowanego receptora GPCR A – 5-HT₇R. Dopełnieniem walidacji znalezionych kluczowych aminokwasów była synteza pochodnych z różnym miejscem podstawienia atomem halogenu. Badania *in vitro* oraz otrzymane zależności SAR potwierdziły, że znalezione aminokwasy są odpowiedzialne za tworzenie wiązań halogenowych.

b) Badanie oddziaływania krótkich C-końcowych peptydów białek G z receptorami z rodziny GPCR z wykorzystaniem metod dynamiki molekularnej (dr Stefan Mordalski)

W toku badań przeprowadzono szereg symulacji dynamiki molekularnej receptora μ -opiodowego z C-końcowymi peptydami białka G α_i o długościach 3, 8, 11 i 16 aminokwasów. Wykazano, że dopiero 11 albo 16 reszt pozwala odtworzyć specyficzne oddziaływania zarówno obserwowane w kryształach aktywnej konformacji receptora μ (kod PDB 5C1M), jak i odpowiadające im oddziaływania obserwowane dla rodopsyny wykrystalizowanej z C-końcową pochodną transducyny (4J4Q). Przeprowadzone eksperymenty pozwoliły również zbadać dynamikę procesu wiązania białka G przez receptor oraz odtworzyć zmiany konformacyjne zachodzące podczas aktywacji receptora, w tym obrót i ekspozycję argininy w pozycji 3.50. Obserwowane oddziaływania są zgodne z doniesieniami literaturowymi. Dalsze badania pozwoliły na przyspieszenie obliczeń dynamiki molekularnej przez nałożenie więzów („zamrożenie” pozycji) aminokwasów niebiorących udziału w wiązaniu białka G peptydu pochodnego, co zostanie wykorzystane do projektowania peptydów pochodnych będących ligandami części wewnątrzkomórkowej receptora μ -opiodowego.

c) Ewaluacja nowych metodologii *in silico* oraz ich przystosowanie do wirtualnych badań przesiewowych (mgr Dawid Warszycki)

W toku realizacji zadania badawczego wykonano testy nowych metod oceny „konsensusowego” oraz metod fuzji danych. Najlepiej ocenianą metodę

(oceniając równoległe, ang. *parallel scoring*) zaimplementowano do protokołu wirtualnego badania przesiewowego, w którym poszukiwano inhibitorów ligazy Mur D. Ponadto przetestowano generowanie nieaktywnych związków wg protokołu DUD-E (poprzednio stosowano DUD), który staje się nowym „złotym standardem” w chemoinformatyce. Zastosowanie tego protokołu pozwoliło na unowocześnienie procedur, które wykorzystywano do wyboru najlepszych modeli farmakoforowych i najlepszych modeli receptorów używanych w protokołach wirtualnych badań przesiewowych.

d) Opracowanie metody oceny aktywności związków chemicznych w oparciu o metody aktywnego uczenia (dr Sabina Podlewska)

W ramach przeprowadzonych prac do klasyfikacji związków chemicznych wykorzystano nowy rodzaj algorytmów uczenia maszynowego – tzw. metodę typu „extreme” – Extreme Entropy Machine (EEM), będącą odpowiednikiem maszyny wektorów nośnych, i Extremely Randomized Trees (ET), będącą odpowiednikiem lasu losowego. Nowo zastosowane metody zastępują pewne kroki w oryginalnych algorytmach procedurą randomizacji. Przydatność tych podejść przetestowano w klasyfikacji związków o eksperymentalnie zweryfikowanej aktywności wobec 7 celów biologicznych. Wykazano, że metody EEM i ET są zarówno szybsze, jak i bardziej skuteczne w ocenie potencjalnej aktywności biologicznej związków chemicznych od ich „nieekstremalnych” odpowiedników.

e) Synteza nowych ligandów transportera serotoniny posiadających powinowactwo względem receptorów 5-HT₆ i 5-HT₇ (dr Jakub Staroń)

W ramach zadania otrzymano serię 22 związków opartych na strukturze N-[2-(dimetyloamino)etylo]-N-(2-fenyletylo)aniliny posiadających zróżnicowane powinowactwo do receptorów 5-HT_{2A}, 5-HT₆, 5-HT₇ oraz D₂. Szczególnie zidentyfikowano istotną zależność pomiędzy wprowadzaniem do struktury atomem halogenu a powinowactwem do receptorów 5-HT₆ i 5-HT₇. Przeprowadzone eksperymenty modelowania molekularnego wskazały na prawdopodobną rolę wiązań halogenowych w oddziaływaniu tych związków z wymienionymi receptorami. Dodatkowo zadokowanie struktur otrzymanych związków do modelu homologicznego SERT wykazało bardzo dobre dopasowanie do kieszeni wiążącej transportera, co sugeruje ich prawdopodobną aktywność wobec SERT.

f) Identyfikacja i ocena ilościowa aktywności nowych związków chemicznych w stosunku do wybranych typów receptorów monoaminergicznych (mgr Grzegorz Satała)

Badanie powinowactwa *in vitro* na linii komórkowej HEK293 ze stabilną ekspresją receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT₆, 5-HT₇ i D₂ oraz linii CHO-K1 dla receptora 5-HT_{2A} przeprowadzono metodą kompetencyjną. Mierzono zdolność wypierania specyficznego znakowanego izotopowo liganda w stężeniu bliskim

wyznaczonej dla niego wartości wiązania, przez szereg stężeń badanego związku. Dodatkowo na podstawie doświadczeń funkcjonalnych *in vitro* określono aktywność wewnętrzną najaktywniejszych substancji do receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT₆ i 5-HT₇ na stabilnie transfekowanej linii komórkowej HEK293. Identyfikowano właściwości danego związku (agonista/antagonista, pełny/częściowy) oraz wyznaczano aktywność (EC₅₀ lub K_b). Początkowo powyższe eksperymenty wykonywano ręcznie na płytkach 96-dołkowych, dzięki zautomatyzowaniu do formatu płytki 384-dołkowej, z wykorzystaniem automatycznej stacji JANUS Automated Workstation – Expanded Platform (PerkinElmer) zwiększono znacznie wydajność eksperymentów.

g) Implementacja i optymalizacja procedury modelowania homologicznego opartego na wielu strukturach (mgr Krzysztof Rataj – doktorant IF PAN, 4. rok)

W ramach zadania stworzono i zoptymalizowano procedurę modelowania homologicznego wykorzystującą wszystkie dostępne białka homologiczne jako matryce modelowania. Implementacja składa się z zestawu skryptów i procedur ich wykonywania, prowadząca do uzyskania zestawu modeli homologicznych o najlepszych właściwościach różnicujących związki aktywne od nieaktywnych względem zadanego celu biologicznego. Procedura ta została wykorzystana do stworzenia nowych modeli homologicznych białek 5-HT_{1A}, 5-HT₆ oraz 5-HT₇.

h) Projektowanie i wykonanie syntez innowacyjnych układów heterocyklicznych i karbocyklicznych jako nowych rdzeni ligandów GPCR (mgr Adam Hogendorf – doktorant WCh UJ, IF PAN, 4 rok)

Zaprojektowano i otrzymano nowe, oryginalne układy heterocykliczne oparte o strukturę pirołu. Otrzymane związki są wykorzystywane w syntezie nowych ligandów receptorów sprzężonych z białkiem G, w szczególności receptorów serotoninowych. Synteza obejmuje nowe, nieopisane dotychczas w literaturze reakcje cyklizacji. Opisywane układy heterocykliczne pozwalają na budowę nowych związków o niskiej masie cząsteczkowej, które potencjalnie mogą wykazywać właściwości agonistyczne względem receptorów aminergicznych.

GRANTY

Grant NCN HARMONIA nr 2015/18/M/NZ7/00 377

Poszukiwanie nowych struktur wiodących dla ligandów receptora serotoninowego 5-HT₇ o zwiększonej stabilności metabolicznej

(realizowany we współpracy z Wydziałem Farmaceutycznym Uniwersytetu w Bari)
Kierownik grantu: dr Sabina Podlewska

Zaprojektowano oraz zastosowano protokół do wirtualnego przesiewania komercyjnych bibliotek związków chemicznych w poszukiwaniu strukturalnie nowych ligandów receptora 5-HT₇ (przeprowadzono ocenę związków znajdujących się w bazie ZINC). Ponadto skonstruowano narzędzie do oceny stabilności metabolicznej oparte o wykorzystanie metod uczenia maszynowego i dokonano oceny wybranych związków pod kątem tego parametru. Zakupiono 12 związków, dla których przeprowadzono eksperymentalną weryfikację powinowactwa wobec receptora 5-HT₇ oraz stabilności metabolicznej. Uzyskane wyniki są punktem startowym do projektowania nowych ligandów receptora 5-HT₇ charakteryzujących się zwiększoną stabilnością metaboliczną.

Grant NCN SONATA nr 2014/15/D/NZ7/01 782

Wiązania halogenowe – rola i znaczenie w oddziaływaniach ligandów z receptorami klasy A GPCR

(realizowany wspólnie z Wydziałem Farmaceutycznym Collegium Medicum UJ)

Kierownik grantu: dr Rafał Kurczab

Opracowano algorytm wyznaczania istotnych aminokwasów biorących udział w tworzeniu wiązania halogenowego pomiędzy cząsteczką liganda a resztami aminokwasowymi receptora białkowego. Metoda opierała się na automatycznym tworzeniu bibliotek X-SAR zawierających związki podstawione atomami halogenu oraz niepodstawioną strukturę. Warunkiem użyteczności takiego zbioru była wartość X_Effect >1 (wartość większa niż 1 oznaczała krotność wzrostu aktywności związku podstawionego halogenem do niepodstawionego). Otrzymane zbiory zostały kolejno zadokowane do odpowiednich receptorów przy użyciu metody QM/MM. Analiza kompleksów L-R pozwoliła na znalezienie aminokwasów, które najczęściej tworzyły wiązanie halogenowe z pochodnymi o wartości X_Effect >1. Dla wszystkich wykrytych receptorów klasy A GPCR oraz kilku niewykrytych (D₂, 5-HT₆R, 5-HT₇R) wyznaczono kluczowe aminokwasy będące punktami uchwytu dla wiązań halogenowych. Wiedza ta oraz opracowana metodologia zostały wykorzystane do wytłumaczenia relacji struktura–aktywność dla grupy dualnych ligandów receptorów D₂ i 5-HT₆R zawierających różnie podstawione atomy halogenu w pierścieniu aromatycznym. Kolejnym przykładem aplikacji opracowanej metodologii była racjonalizacja syntezy oraz analiza SAR dla grupy nowych, niezasadowych ligandów receptora 5-HT₇R, gdzie w porównaniu ze strukturą niepodstawioną, dodanie atomu jodu w odpowiednią pozycję w pierścieniu skutkowało prawie 100-krotnym wzrostem aktywności. I na koniec zsyntetyzowano grupę ponad 40 pochodnych halogenowych i alkilowych wybranej struktury wiodącej o średnim powinowactwie

do receptora 5-HT₇ ($K_i = 1410$ nM). Otrzymane wyniki pozwoliły nie tylko sondować miejsce wiążące receptora i potwierdzić aminokwasy tworzące wiązania halogenowe z ligandami, ale również po raz pierwszy użyć wiązań halogenowych do sterowania selektywnością między dwoma podtypami receptorów (5-HT_{1A}/5-HT_{7R}).

Grant NCN PRELUDIUM nr 2015/17/N/ST6/03 578

Fingerprinty połączeń podstrukturalnych i maszyny ekstremalnej entropii: nowa metoda reprezentacji i analizy związków chemicznych

((realizowany wspólnie z Grupą Uczenia Maszynowego Wydziału Matematyki i Informatyki UJ))

Kierownik grantu: mgr Krzysztof Rataj

Opracowano algorytm konstruowania fingerprintów połączeń podstrukturalnych oraz przeprowadzono serię badań klasyfikacyjnych w celu przetestowania skuteczności opracowanej metody. Badania przeprowadzono dla 20 celów biologicznych, gdzie udowodniono przewagę nowej metody nad dotychczasowo dostępnymi odpowiednikami. Na tej podstawie przygotowano oraz wysłano do recenzji manuskrypt, który jest obecnie w trakcie poprawek po recenzji.

Tymczasem trwają prace nad rozszerzeniem nowego fingerprintu, m.in. w kierunku zwiększenia ilości informacji zawartych w fingerprintie czy wykorzystaniem nowej metodologii do zagadnień klastrowania.

Stypendium doktorskie NCN ETIUDA nr 2016/20/T/NZ2/00 510

Fingerprint połączeń podstrukturalnych – nowa metoda reprezentacji związków chemicznych

Kierownik grantu: mgr Krzysztof Rataj

W ramach projektu przeprowadzono badania wirtualnego skriningu związków selektywnych względem receptorów 5-HT_{1B} i 5-HT_{2B}, z wykorzystaniem metodologii fingerprintów połączeń podstrukturalnych. Badania prowadzono na kilku etapach. Pierwszym krokiem była selekcja związków potencjalnie aktywnych z bazy MCule, z wykorzystaniem klasyfikatorów zbudowanych w oparciu o znane aktywne i nieaktywne związki dla tych receptorów oraz fingerprint połączeń podstrukturalnych. Następnym etapem było dokowanie związków do struktur krystalicznych wybranych receptorów, wraz z analizą jego wyników i wyborem związków do badań *in vitro*.

Badania *in vitro* dla 10 związków dały niekonsystentne wyniki, przez co konieczne było rozbudowanie metodologii dokowania i analizy jego wyników, w oparciu o dane otrzymane na pierwszym etapie badań (np. uwzględniając udział cząsteczki wody wewnątrz kieszeni wiążącej). Obecnie przygotowywane są nowe zestawy związków do drugiego etapu badań *in vitro*.

Grant NCN OPUS nr 2014/13/B/ST6/01 792

Paradygmat minimalizacji pamięci w klastrowaniu

(realizowany wspólnie z Grupą Uczenia Maszynowego Wydziału Matematyki i Informatyki UJ)

Kierownik grantu: prof. Jacek Tabor

W ramach projektu opracowano nowe podejście do generowania związków *de novo* na podstawie optymalnego zestawu deskryptorów opisującego ligandy danego receptora uzyskiwanego na podstawie metod uczenia maszynowego. Podejście to stanowi pomost pomiędzy ścieżką opartą na fragmentach strukturalnych (ang. *fragment-based*) a poszukiwaniem nowych ligandów w oparciu o strukturę i właściwości już istniejących aktywnych związków (ang. *ligand-based*). Ponadto skonstruowano narzędzie pozwalające na wizualizację istniejących ligandów receptorów sprzężonych z białkiem G (ich podobieństwo strukturalne oraz ewolucję w czasie), ze szczególnym uwzględnieniem receptorów serotoniny – narzędzie jest dostępne on-line pod adresem <http://chem.gmum.net/vischem>.

Grant NCN OPUS nr 2015/17/B/ST4/03 701

Projektowanie, synteza, badania krystalograficzne oraz ocena aktywności biologicznej nowych pochodnych chalkonów – potencjalnych czynników antymitotycznych

(realizowany wspólnie z Wydziałem Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu)

Kierownik grantu: prof. Maciej Kubicki

Na podstawie schematu syntezy pochodnych chalkonów oraz odczynników dostępnych w bazie UAM wygenerowano wirtualną bibliotekę kombinatoryczną zawierającą związki możliwe do syntezy (głównie różne tio-pochodne chalkonów). Opracowana w ramach poprzedniego projektu (OPUS2) metodologia przesiewania bibliotek związków w celu wskazania pochodnych o największej potencjalnie inhibicji polimeryzacji tubuliny została użyta do priorytetyzacji

związków do syntezy. Spośród wybranych około 20 pochodnych, dwa związki zostały dotąd zsyntezowane i poddane badaniom *in vitro* wykazując wysoką aktywność inhibicji tubuliny. Obecnie syntezowane są kolejne pochodne oraz w oparciu o nowe dane optymalizowany jest protokół przesiewania bibliotek kombinatorycznych.

Grant NCN OPUS nr 2015/17/B/NZ7/02 973
Triazykowe ligandy receptora serotoninowego 5-HT₆ – nowa perspektywa w terapii współczesnych chorób cywilizacyjnych OUN

(realizowany wspólnie z Wydziałem Farmaceutycznym Collegium Medicum UJ)
 Kierownik grantu: dr hab. Jadwiga Handzlik

Mapowanie na model farmakoforowy ligandów 5-HT₆R pozwoliło na identyfikację potencjalnie nowych struktur ligandów wśród związków z biblioteki Zakładu Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych. Wśród nich zidentyfikowano aktywne pochodne 2,4,6-trójpodstawionych pochodnych 1,3,5-triazyny względem receptora 5-HT₆. Wykonane badania dokowania molekularnego do modeli homologicznych receptora 5-HT₆ oraz obliczenia entalpii swobodnej wiązania pozwoliły na wyjaśnienie przyczyn aktywności biblioteki pochodnych.

Drugim zadaniem było utworzenie wirtualnych bibliotek kombinatorycznych dla reakcji syntezy pochodnych innej struktury wiodącej zaplanowanej do modyfikacji w projekcie. Biblioteka została oceniona pod kątem atrakcyjności związków do syntezy.

Grant NCN PRELUDIUM nr 2014/13/N/ST6/01 832
Rozwój metod uczenia maszynowego z zastosowaniem do przewidywania aktywności związków chemicznych

(realizowany wspólnie z Grupą Uczenia Maszynowego Wydziału Matematyki i Informatyki UJ)

Kierownik grantu: dr Marek Śmieja

W ramach badań stworzono nową metodę selekcji (tzw. *AIC algorithm*) najważniejszych bitów z fingerprintów, wykazujących się największym potencjałem dyskryminacyjnym w procesach uczenia maszynowego. *AIC algorithm* rozwinięto następnie w algorytm AIC-MAX, który został wykorzystany do wyboru najbardziej istotnych bitów w eksperymentach oceny selektywności związków. Zastosowanie skróconych reprezentacji w eksperymentach uczenia maszynowego pozwoliło zarówno na zmniejszenie kosztów obliczeniowych, jak i znaczącą

poprawę osiąganych wyników. Ponadto za pomocą algorytmu AIC-MAX wyselekcjonowano najbardziej istotne cechy strukturalne ligandów blisko spokrewnionych receptorów serotoninowych decydujących o selektywności związków.

Grant NCN PRELUDIUM nr 2015/19/N/NZ2/01 818

Molekularny mechanizm interakcji receptorów z rodziny GPCR z białkiem G

(realizowany we współpracy z Zakładem Neuropeptydów Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie)

Kierownik grantu: dr Stefan Mordalski

W ramach prowadzonych badań zostały zbadane oddziaływania C-końcowych peptydów białka $G\alpha_i$ o długości 8, 12 i 16 reszt z receptorem μ -opiodowym. Badania te wykonano metodami obliczeniowymi (symulacja dynamiki molekularnej), wykorzystując struktury krystaliczne receptora μ -opiodowego w konformacji aktywnej (kod PDB: 5C1M) i nieaktywnej (4DKL). Uzyskane wyniki pozwoliły wybrać peptydy o długości 12 i 16 reszt do syntezy, ale wykluczyły 8-peptyd z dalszych badań jako tworzący słabe i niespecyficzne oddziaływania z receptorem. Współpracownikom z IMDIK PAN udało się zsyntetyzować i oczyścić 16-peptyd, który został skierowany do badań *in vitro*.

Grant NCN HARMONIA nr 2015/19/N/NZ2/01 818

Protokół wirtualnych badań przesiewowych oparty o automatycznie generowane modele farmakoforowe na bazie wyodrębnionych fragmentów struktur krystalicznych

(realizowany we współpracy z grupą prof. Davida Gloriana, Wydział Projektowania Leków i Farmakologii, Uniwersytet w Kopenhadze)

Kierownik grantu: dr Stefan Mordalski

Głównym celem planowanych badań jest opracowanie protokołu filtrowania farmakoforowego, opartego o strukturę receptora, nakierowanego na poszukiwanie ligandów receptorów sprzężonych z białkiem G, w szczególności białek nieposiadających rozwiązananej eksperymentalnie struktury trójwymiarowej.

Prace prowadzone w projekcie koncentrowały się na automatyzacji budowania modelu farmakoforowego, tj. selekcji i superpozycji fragmentów struktur krystalicznych (aminokwas wraz z oddziałującym fragmentem struktury liganda) oraz wyborze punktów farmakoforowych wchodzących w skład hipotezy. Ponadto zbadana została wydajność modeli farmakoforowych zbudowanych

na powstałych z różnych szablonów (była to jedna z sugestii recenzentów projektu) modelach homologicznych receptora. Wydajność modeli farmakoforowych badano w retrospektywnych eksperymentach przesiewowych dla receptora β_2 -adrenergicznego.

Stypendium doktorskie NCN ETIUDA nr 2015/16/T/NZ2/00 058
Wykorzystanie metod uczenia maszynowego w zadaniach komputerowo wspomaganego projektowania leków

Kierownik grantu: dr Sabina Podlewska

Badania prowadzono we współpracy z Grupą Medycznej Chemii Komputerowej będącej częścią Zakładu Chemii Medycznej Katedry Chemii i Nauk Medycznych na Wydziale Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu w Amsterdamie (kierownik zespołu: Dr. Chris de Graaf). Przygotowano kompletny zestaw danych mutagenetycznych odnoszących się do wpływu poszczególnych podmian aminokwasowych na powinowactwo ligandów wobec aminergicznych receptorów GPCR. Ponadto opracowano protokół do przewidywania wpływu na powinowactwo określonego liganda danej podmiany aminokwasowej oparty na dokowaniu ligandów do miejsca wiążącego rozpatrywanego białka oraz analizę otrzymanych kompleksów ligand–białko pod kątem podobieństwa do konformacji liganda w kryształach przy wykorzystaniu tzw. fingerprintu oddziaływań. Prowadzono również prace zmierzające do zdefiniowania wymagań strukturalnych dla selektywności pomiędzy wybranymi podtypami receptorów serotoninowych, a receptorem histaminowym H_1 oraz zaprojektowano protokół przesiewowy do poszukiwania ligandów o zdefiniowanym profilu aktywnościowym wobec wspomnianych wyżej receptorów.

Grant MNiSW MOBILNOŚĆ PLUS nr DN/MOB/303/IV/2015
Komputerowo wspomaganie poszukiwanie inhibitorów ligazy Mur D jako leków antybakteryjnych

(realizowany wspólnie z Instytutem Chemii Organicznej i Analitycznej Uniwersytetu w Orleanie we Francji)

Kierownik grantu: mgr Dawid Warszycki

W ramach projektu opracowano protokół wirtualnego badania przesiewowego dla potencjalnych inhibitorów ligazy Mur D, składający się z czterech filtrów: fizykochemicznego, ADMETox, mapowania farmakoforowego i protokołu dokowania. Filtr fizykochemiczny pozwala na wstępnym etapie wirtualnego badania

przesiewowego odrzucić związki o niepożądanych parametrach. Podobne zadania spełnił również drugi z zaprojektowanych filtrów – filtr ADME. W ramach kolejnego z filtrów stworzono zbiór pięciu hipotez farmakoforowych, które odzwierciedlają pożądane cechy farmakoforowe (i ich orientację w przestrzeni). W ramach ostatniego filtru na podstawie istniejących struktur krystalicznych wygenerowano zbiór trzech modeli homologicznych, których zadaniem była ewaluacja oddziaływań potencjalnych inhibitorów w miejscu wiążącym i porównanie ich ze sposobem wiązania się znanych inhibitorów. Ponadto stworzono protokół do ewaluacji potencjalnej selektywności inhibitorów ligazy Mur D względem innych ligaz Mur C-F. Protokół opiera się na procedurze dokowania do modeli wzmiankowanych celów biologicznych stworzonych na podstawie dostępnych struktur krystalicznych. Wygenerowano również bibliotekę kombinatoryczną związków chemicznych, które mogą zostać zsyntetyzowane w Institute of Organic and Analytical Chemistry. Stworzona kaskada skринingowa posłużyła do ewaluacji zarówno związków z biblioteki kombinatorycznej, jak i z komercyjnych źródeł w celu wyboru najbardziej wartościowych struktur do syntezy i ich zakupu.

Grant NCBR PBS1/B7/8/2012

Innowacyjne terapie chorób neurodegeneracyjnych

i neurorozwojowych w oparciu o modulatory allosteryczne receptorów mGlu (Allosterix)

(realizowany wspólnie z Zakładem Neurobiologii oraz firmą Selvita S.A.)

Kierownik grantu: dr Mateusz Nowak

Kontynuowano prace syntetyczne mające na celu uzyskanie związków o potencjalnej aktywności NAM względem receptora mGluR7. Łącznie w projekcie zsyntezowano około 300 połączeń, z których najliczniejszą grupę stanowią pochodne 3,4-dihydroquinazolin-4-onu, wśród których w wyniku badań *in vitro* ujawniono ligandy o własnościach negatywnych allosterycznych modulatorów (NAM) receptorów mGlu7. Posłużyły one jako związki wiodące do dalszych modyfikacji strukturalnych.

Obecnie grupa ta liczy 140 połączeń różniących się podstawnikami i jest cały czas rozwijana. Podejmowane są próby ustalenia zależności pomiędzy strukturą otrzymywanych połączeń a ich aktywnością. Prowadzone prace mają na celu uzyskanie możliwie zróżnicowanej grupy połączeń w oparciu o modyfikacje lewej i prawej strony cząsteczki oraz samego rdzenia związków prototypowych.

Otrzymywane związki są na bieżąco charakteryzowane poprzez pomiar widm ^1H i ^{13}C NMR i LC-MS i przekazywane do badań *in vitro* oraz ADME.

Opracowano nową strategię identyfikacji potencjalnych negatywnych allosterycznych modulatorów (NAM) receptorów mGlu7. Wykorzystano własność nowego ortosterycznego agonisty mGluR III grupy (LSP4-2022). Dokonane zmiany znacząco podniosły zdolności do identyfikacji potencjalnych NAM receptorów mGlu7. W wyniku przeprowadzonych testów ujawniono już 30 połączeń w obrębie grupy o własnościach negatywnych allosterycznych modulatorów (NAM) receptorów mGlu7, z których najbardziej aktywne posiadają $\text{IC}_{50} < 1 \mu\text{M}$ i są zbliżone mocą do najsilniejszego opisanego w literaturze negatywnego modulatora – związku ADX71743.

Spośród związków wykazujących największą aktywność wytypowano kandydatów do testów farmakokinetycznych i badań behawioralnych, które są aktualnie prowadzone.

Grant NCBR PBS3/B7/20/2015

Nowa nieamyloidowa terapia zaburzeń poznawczych (NATCo)

(realizowany wspólnie z Wydziałem Farmaceutycznym Collegium Medicum UJ oraz firmą Celon Pharma S.A.)

Kierownik grantu: dr hab. Paweł Zajdel

Celem projektu jest otrzymanie oryginalnych związków chemicznych, kandydatów na leki prokognitywne, które powodując blokadę receptorów typu 5-HT_6 w szlakach neuroprzekątnictwa serotoninowego, będą prowadzić do poprawy funkcji poznawczych. Podstawę opracowania nowych związków chemicznych o zdefiniowanym profilu stanowiły rezultaty wcześniejszych projektów realizowanych przez członków konsorcjum, w wyniku których wyselekcjonowano związki wiodące o wysokim powinowactwie do wymienionych białek receptorowych i wykazujące istotną aktywność prokognitywną w testach behawioralnych.

Badania prowadzone są z szerokim zastosowaniem metod chemo- i bioinformatycznych wspomagających projektowanie nowych pochodnych w oparciu o opracowane modele homologiczne receptorów, optymalne własności fizykochemiczne oraz modele metaboliczne i farmakokinetyczne.

Kontynuowano intensywne prace syntetyczne w ramach wcześniej opracowanych grup związków (PKSN, DKSN, AHN), jak również nowych chemotypów (KKN, KGN), optymalizując rozpuszczalność w różnych warunkach, aktywność (powinowactwo i siłę działania antagonistycznego) względem receptorów 5-HT_6 , selektywność względem bliskich homologicznie białek receptorowych (5-HT_{1A} , 5-HT_{2A} , 5-HT_7 i D_2) oraz stabilność metaboliczną. Przedstawiciele najbardziej

zaawansowanych grup (AHN i KKN) zostali wybrani do badań toksykologicznych, eksperymentów farmakokinetycznych mających na celu określenie biodostępności i zdolności do przenikania bariery krew–mózg oraz do wstępnych badań behawioralnych potwierdzających aktywność prokognitywną.

Grant Funduszy Norweskich – Projekt PLATFORMex EXTention of academia-based PLATFORM to antidepressant hits discovery

(realizowany wspólnie z Zakładem Biologii Medycznej Uniwersytetu w Tromsø z Norwegii oraz z Zakładem Biologii Komórki Narodowego Instytutu Leków w Warszawie)

Kierownik grantu: prof. Andrzej Bojarski

Opracowano protokół wirtualnego skriningu do poszukiwania nowych ligandów i modulatorów receptora GABAB. Wśród związków wytypowanych z badań przesiewowych *in silico* zidentyfikowano nowe pozytywne i negatywne modulatory GABA_B.

Rozwinięto grupę nowych selektywnych agonistów receptora 5-HT₇ o niezasadowym charakterze. Pochodne 3-imidazoloindolu otrzymano w reakcji wielokomponentowej. Na podstawie wyników dokowania i porównawczej analizy sposobu oddziaływania w miejscu wiążącym pokrewnych pochodnych tryptaminy wysunięto hipotezę o kluczowej roli oddziaływania z Arg6.58 w selektywności nowych ligandów. Związki wykazywały działanie prokognitywne w teście rozpoznawania nowych obiektów (NOR).

Zakład Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Władysława Daniel

Pracownicy naukowcy: dr Ewa Bromek, dr Anna Haduch, dr Marta Kot,
dr Marta Rysz, dr hab. Jacek Wójcikowski

Doktorant: mgr inż. Agnieszka Basińska-Ziobroń

Pracownicy inżynierjno-techniczni: Renata Pukło

NAJWAŻNIEJSZE OSIĄGNIĘCIE BADAWCZE W 2016 ROKU

Zidentyfikowano receptory serotoninerdyczne jąder przykomorowych podwzgórza (PVN), które zaangażowane są w centralną neuroendokrynną regulację cytochromu P450. Podania dostrukturalne selektywnych agonistów receptorów serotoninerdycznych typu 5-HT₁ i 5-HT₂ (obustronnie do PVN) wykazały, że receptory typu 5-HT₁ (5-HT_{1A}), lecz nie 5-HT₂, są odpowiedzialne za negatywną regulację ekspresji izoenzymu CYP2C11 w wątrobie szczura.

DZIAŁALNOŚĆ STATUTOWA

Regulacja cytochromu P450 przez lurasidon w modelu chronicznego łagodnego stresu

(współpraca z Pracownią Farmakologii Behawioralnej Zakładu Farmakologii IF PAN)

Stres powoduje zmiany funkcjonalne w układzie neuroendokrynnym i autonomicznym. Celem podjętych badań było określenie zmian ekspresji i aktywności wątrobowego cytochromu P450 po podaniu lurasidonu w modelu chronicznego, łagodnego stresu (CMS). Lurasidon, atypowy neuroleptyk, posiadający szerokie spektrum oddziaływania na receptory dopaminergiczne i serotoninerdyczne, jest

neuroleptykiem drugiej generacji, wykazującym również działanie przeciwdepresyjne w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Zwierzęta poddano procedurze chronicznego, łagodnego stresu przez okres 7 tygodni. Lurasidon (3 mg/kg *p.o.*) podawano przez okres 5 tygodni (3–7 tydzień w trakcie CMS) szczurom reagującym na CMS oraz zwierzętom niestresowanym. Lurasidon spowodował liczne zmiany w poziomie ekspresji i aktywności izoenzymów cytochromu P450, które różniły się istotnie pomiędzy grupami zwierząt niestresowanych oraz stresowanych. U szczurów niestresowanych lurasidon wywołał wzrost ekspresji (mRNA i białka) izoenzymów cytochromu P450 CYP2B1, CYP3A1 i CYP3A2 oraz spadek ekspresji CYP2C11. Zmiany ekspresji wymienionych izoenzymów nie prowadziły do odpowiednich zmian poziomu ich aktywności, a w przypadku podrodziny CYP3A zaobserwowano efekt odwrotny – spadek aktywności enzymu. Powyższe rozbieżności sugerują, iż lurasidon poza regulacją ekspresji cytochromu P450 może również wpływać bezpośrednio na enzym. U zwierząt stresowanych obserwowano natomiast spadek poziomu mRNA genu CYP2B1 (lecz nie białka) oraz wzrost aktywności podrodziny CYP2B. Ekspresja CYP2C11 nie uległa zmianie, podczas gdy aktywność enzymu była obniżona. Ekspresja podrodziny CYP3A była podwyższona po lurasidonie (podobnie jak u zwierząt niestresowanych), lecz w tym przypadku korelowała pozytywnie ze zwiększoną aktywnością enzymu. Sam CMS powodował złożone zmiany w ekspresji i aktywności cytochromu P450. Uzyskane wyniki wskazują, że CMS znacznie modyfikuje wpływ lurasidonu na cytochrom P450, a wyjaśnienie tego mechanizmu wymaga dalszych badań.

ZADANIA BADAWCZE ZREALIZOWANE PRZEZ MŁODYCH NAUKOWCÓW

Wpływ neuroleptyków o różnej strukturze chemicznej i mechanizmie działania na ekspresję CYP2C9 w wątrobie człowieka (mgr inż. Agnieszka Basińska-Ziobroń)

Celem badań było wykazanie, czy neuroleptyki o różnej strukturze chemicznej i mechanizmie działania – lewomepromazyna i klozapina – mogą być induktorami ludzkiego wątrobowego CYP2C9. Badania wykonano *in vitro* przy użyciu hodowli ludzkich hepatocytów. Komórki były indukowane terapeutycznymi, nietoksycznymi stężeniami każdego z leków (1 i 10 μ M) przez 72 godziny. Aktywność CYP2C9 mierzono w medium inkubacyjnym szybkością 4'-hydroksylacji diklofenaku (HPLC). Obydwa stężenia lewomepromazyny powodowały nie-

znaczny wzrost aktywności CYP2C9 (do 115% wartości kontrolnych), natomiast klozapina nie wpływała w istotny sposób na aktywność tego izoenzymu. Jednocześnie pobrano do dalszych badań komórki kontrolne i zaindukowane lekami, w celu oznaczenia poziomu białka i mRNA dla CYP2C9.

GRANTY

GRANT NCN OPUS 6 nr 2013/11/B/NZ7/01 627

Wpływ nowych atypowych neuroleptyków na aktywność i ekspresję izoenzymów cytochromu P450 w wątrobie człowieka

Kierownik grantu: dr hab. Jacek Wójcikowski

Zbadano wpływ nowych atypowych leków neuroleptycznych – iloperidonu i lurasidonu – na aktywność głównych ludzkich wątrobowych izoenzymów cytochromu P450 (CYP). Eksperymenty wykonano *in vitro* przy użyciu supersomów, zawierających rekombinowane ludzkie izoenzymy cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4, w nieobecności oraz w obecności różnych stężeń neuroleptyków (0,01 – 50 μM). Aktywność izoenzymów CYP mierzono szybkością 3-N-demetylacji kofeiny (CYP1A2), 4'-hydroksylacji diklofenaku (CYP2C9), N-demetylacji perazyny (CYP2C19), 1'-hydroksylacji bufuralolu (CYP2D6) oraz 6 β -hydroksylacji testosteronu (CYP3A4) za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z detekcją UV lub fluorescencyjną. Uzyskane wyniki wykazały, że iloperidon silnie hamuje aktywność CYP3A4 ($K_i = 2 \mu\text{M}$) oraz w niewielkim stopniu wpływa na aktywność CYP1A2 ($K_i = 62 \mu\text{M}$) i CYP2D6 ($K_i = 95 \mu\text{M}$). Lurasidon okazał się umiarkowanym inhibitorem CYP1A2 ($K_i = 17 \mu\text{M}$) oraz słabym inhibitorem CYP3A4 ($K_i = 39 \mu\text{M}$), nie wykazując przy tym hamującego działania na CYP2D6. Obydwa badane neuroleptyki nie wpływają również w istotny sposób na aktywność CYP2C9 i CYP2C19. Biorąc pod uwagę relatywnie niskie stężenie terapeutyczne iloperidonu i lurasidonu, uzyskane wyniki sugerują, że *in vivo* jedynie iloperidon może wchodzić w interakcje farmakokinetyczne (metaboliczne) z lekami, które są substratami dla CYP3A4 (np. leki przeciwdepresyjne, benzodiazepiny, antagoniści kanałów wapniowych, antybiotyki makrolidowe).

Grant NCN SONATA 4 nr 2012/07/D/NZ4/00 814**Wpływ układu serotonergicznego na regulację cytochromu P450 w nowotworze złośliwym wątroby**

Kierownik grantu: dr Marta Kot

W trakcie realizacji projektu wykazano, iż regulacja izoenzymów CYP1A jest zależna od stanu fizjologicznego wątroby pod kontrolą obwodowego układu serotonergicznego. Dysfunkcja obwodowego układu serotonergicznego podczas nieprawidłowego funkcjonowania wątroby doprowadziła do aktywacji receptora AhR i „superindukcji” genów CYP1A1, CYP1B1 i UGT1A. Zaobserwowane zmiany są związane z aktywacją ścieżki sygnałowej PKC (kinaza białkowa C) za pośrednictwem receptora 5-HT_{2B} i 5-HT_{2A}. Ponadto zwrócono uwagę, iż interakcja pomiędzy układem serotonergicznym i regulacją izoenzymów CYP1A podczas nieprawidłowego funkcjonowania wątroby może być obserwowana bez udziału hormonów tarczycy, natomiast aktywacja receptora AhR może się przyczynić do zaburzenia homeostazy hormonów tarczycy podczas nieprawidłowego funkcjonowania wątroby. Wyniki tej części badań zostały opublikowane w czasopiśmie *Food Chem Toxicol.* 2016; 97: 70–81. W dalszej części badań skoncentrowano się na kolejnych izoenzymach CYP kluczowych dla metabolizmu leków. Ustalono, iż dysfunkcja układu serotonergicznego podczas nieprawidłowego funkcjonowania wątroby wygenerowała zwiększenie ekspresji genów, poziomu białka i aktywności CYP2B i równocześnie przyczyniła się do zmniejszenia ekspresji genów, poziomu białka i aktywności CYP3A. Dodatkowo stwierdzono, że ani dysfunkcja układu serotonergicznego, ani zaburzenie funkcjonowania wątroby nie doprowadziły do zmiany poziomu kortykosteronu.

Podsumowując, zaangażowanie układu serotonergicznego w regulację izoenzymów CYP zależy od funkcji wątroby, a obwodowy układ serotonergiczny odgrywa kluczową rolę w tej regulacji podczas nieprawidłowego funkcjonowania wątroby.

Grant NCN PRELUDIUM 4 nr 2012/07/N/NZ7/04 285**Wpływ układu serotonergicznego mózgu na ekspresję i aktywność cytochromu P450 w wątrobie**

Kierownik grantu: mgr Marta Rysz

Celem projektu jest zbadanie wpływu układu serotonergicznego mózgu na ekspresję i aktywność izoenzymów cytochromu P450 (CYP) w wątrobie szczura.

Po wykonaniu ogólnej aktywacji układu serotonergicznego mózgu poprzez dokomorowe podanie 5-hydroksytryptofanu (5-HTP) szczurom szczepu Wistar-Han stwierdzono, że układ ten wywiera złożony wpływ na ekspresję wą-

trobowego cytochromu P450 poprzez regulację sekrecji hormonów: hormonu wzrostu i hormonów tarczycy. Wypadkową tej regulacji neuroendokrynnej jest ujemny wpływ na ekspresję izoenzymów cytochromu P450 w wątrobie: CYP1A1/2, CYP2C11 i CYP3A1/2. Otrzymane wyniki badań zostały opublikowane w artykule „Activation of brain serotonergic system by repeated intracerebral administration of 5-hydroxytryptophan (5-HTP) decreases the expression and activity of liver cytochrome P450” (Biochemical Pharmacology 99: 113–22).

Kolejnym etapem pracy było opracowanie metody oznaczania aktywności izoenzymu CYP2E1 w mikrosomach wątrobowych za pomocą metody HPLC. W tym celu wybrano specyficzny substrat izoenzymu CYP2E1 – chlorzoksazon – i na podstawie danych literaturowych przeprowadzono optymalizację metody oznaczania chlorzoksazonu i jego metabolitu 6-hydroksychlorzoksazonu oraz warunków reakcji 6-hydroksylacji chlorzoksazonu *in vitro*. Dzięki zaadaptowaniu nowej metody możliwe było oznaczenie poziomu aktywności izoenzymu CYP2E1 w mikrosomach wątrobowych, pochodzących od szczurów po aktywacji układu serotonergicznego mózgu. W tym przypadku jednak nie stwierdzono żadnych różnic między grupą zwierząt, które otrzymały 5-hydroksytryptofan a zwierzętami kontrolnymi (SHAM).

GRANT NCN OPUS 6 nr 2013/11/B/NZ7/04 897

Znaczenie unerwienia serotonicznego podwzgórza mózgu w regulacji cytochromu P450

Kierownik grantu: prof. Władysława Daniel

Podwzgórze mózgu zawiera jądra przykomorowe (syntetyzujące CRH, TRH i somatostatynę) i jądra łukowate (syntetyzujące GHRH), produkujące hormony uwalniające/hamujące, które wpływają na sekrecję hormonów przedniego płata przysadki mózgowej, a w konsekwencji na stężenie kortykosteronu, hormonu wzrostu i hormonów tarczycy we krwi, regulujących ekspresję cytochromu P450. Badania po dostrukturalnym podaniu specyficznej neurotoksyny (5,7-DHT) wykazały, że unerwienie serotonergiczne jąder przykomorowych (PVN) reguluje negatywnie, natomiast jąder łukowatych (ARC) reguluje pozytywnie sekrecję hormonu wzrostu i ekspresję izoenzymu CYP2C11. Izoenzym ten stanowi największą pulę cytochromu P450 w wątrobie samca szczura i jest zaangażowany w metabolizm endogennych steroidów i leków.

Ostatnio zidentyfikowano receptory serotonergiczne jąder przykomorowych podwzgórza, które zaangażowane są w centralną neuroendokrynną regulację cytochromu P450. Podania dostrukturalne selektywnych agonistów receptorów serotonergicznych typu 5-HT₁ i 5-HT₂ (obustronnie do PVN)

wykazały, że receptory typu 5-HT₁, lecz nie 5-HT₂, są odpowiedzialne za negatywną regulacją ekspresji CYP2C11 w wątrobie. Stymulacja receptorów 5-HT_{1A} w PVN podaniem 8-OH-DPAT spowodowała wzrost sekrecji somatostatyny, a w następstwie zmniejszenie uwalniania z przysadki mózgowej hormonu wzrostu, jednego z głównych fizjologicznych regulatorów cytochromu P450. W konsekwencji, ekspresja (białko/mRNA) oraz aktywność CYP2C11 (szybkość 2 α i 16 α -hydroksylacji testosteronu) uległa istotnemu spadkowi. Powyższe wyniki badań sugerują, że leki działające na receptory 5-HT_{1A} mogą wywierać ujemny wpływ na ekspresję cytochromu P450 poprzez centralny mechanizm neuroendokryny.

Grant NCN PRELUDIUM 8 2014/15/N/NZ7/02 955

Wpływ typowych i atypowych neuroleptyków na ekspresję izoenzymów cytochromu P450 1A2 (CYP1A2) i 3A4 (CYP3A4) w ludzkich hepatocytach

Kierownik grantu: mgr inż. Agnieszka Basińska-Ziobroń

Zbadano wpływ lewomepromazyny i klozapiny – neuroleptyków o różnej strukturze chemicznej i mechanizmie działania – na aktywność CYP3A4 w hodowli ludzkich hepatocytów. Komórki były indukowane mieszczącymi się w zakresie terapeutycznym, nietoksycznymi (zbadanymi wstępnie w teście cytotoksyczności LDH) stężeniami lewomepromazyny (0,25; 0,75; 2,5 μ M) i klozapiny (1; 2,5; 10 μ M). Po 72-godzinnej indukcji hodowli hepatocytów wybranymi stężeniami leków, aktywność CYP3A4 mierzono w medium inkubacyjnym szybkością 6 β -hydroksylacji testosteronu za pomocą HPLC z detekcją UV. Uzyskane wyniki wykazały, że lewomepromazyna w stężeniu 0.25 μ M nie wpływa na aktywność CYP3A4, natomiast w stężeniach 0.75 μ M i 2.5 μ M indukuje aktywność CYP3A4 do odpowiednio 120 i 153% wartości kontrolnych. Klozapina w niższych stężeniach – 1 i 2.5 μ M hamuje aktywność CYP3A4 (do odpowiednio 70 i 88% wartości kontrolnych), natomiast w wyższym stężeniu 10 μ M silnie indukuje jego aktywność (do 304% wartości kontrolnych). Uzyskane wyniki sugerują, że *in vivo*, lewomepromazyna i klozapina mogą wchodzić w interakcje farmakokinetyczne z lekami będącymi substratami dla CYP3A4 (np. leki przeciwdepresyjne, benzodiazepiny, antagoniści kanałów wapniowych, antybiotyki makrolidowe). W zależności od stężenia mogą one nasilać (lewomepromazyna, klozapina) lub hamować (klozapina) metabolizm powyższych leków.

Jednocześnie pobrano do dalszych badań komórki kontrolne i zaindukowane lekami w celu oznaczenia poziomu białka i mRNA dla CYP3A4.

Zakład Farmakologii

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Krzysztof Wędzony, oraz Kierownik Pracowni Farmakologii i Biostruktury Mózgu (do 19.11.2016)

Pracownicy naukowci: prof. dr hab. Mariusz Papp – Kierownik Pracowni Farmakologii Behawioralnej; prof. dr hab. Marta Dziedzicka-Wasylewska – Kierownik Pracowni Farmakologii Biochemicznej oraz p.o. Kierownika Zakładu Farmakologii (od 1.12.2016); prof. dr hab. Małgorzata Filip – Kierownik Pracowni Farmakologii Uzależnień; dr hab. Marzena Maćkowiak – p.o. Kierownika Pracowni Farmakologii i Biostruktury Mózgu (od 1.12.2016); dr hab. Grażyna Skuza – Kierownik Zespołu I; prof. dr hab. Krystyna Gołębiewska – Kierownik Zespołu II; prof. dr hab. Edmund Przegaliński; dr hab. Agnieszka Chocyk; dr hab. Zofia Rogóż; dr Agata Faron-Górecka; dr Małgorzata Frankowska; dr Anna Sadakierska-Chudy; dr Joanna Solich; dr Karolina Wydra; dr Magdalena Zaniewska

Pracownicy inżyneryjno-techniczni: dr Ewelina Bator, dr inż. Katarzyna Kamińska, dr Magdalena Kolasa, dr Maciej Kuśmider, mgr Urszula Głowacka, mgr Piotr Gruca, mgr Ewa Litwa, mgr Magdalena Łasoń-Tyburkiewicz, mgr Kinga Mudlaff, mgr Paulina Pabian (grant), mgr inż. Anna Solarz, mgr Katarzyna Tota-Głowczyk, mgr inż. Maria Wyczesana (do marca 2016 r.), Klaudia Kluska (od kwietnia 2016 r.), Monika Niemczyk, Ewa Nowak, Teresa Piwowarczyk, Agata Suder, Beata Zemła

Doktoranci: mgr Marta Dubiel, mgr Dawid Gawliński, mgr Joanna Jastrzębska, mgr Joachim Latusz, mgr Iwona Majcher-Maślanka, mgr Karolina Noworyta-Sokołowska, mgr Dariusz Żurawek

Pomoc laboratoryjna: Teresa Czepiec, Elżbieta Czepiec

■ Najważniejsze osiągnięcia badawcze w 2016 roku

1. Wykazano, że wielokrotne podania wenlafaksyny i risperidonu odwraca zaburzenia regulacji przez limbiczne receptory D2 i D3, lecz nie D1, pamięci

krótkotrwałej, wywołane przewlekłym stresem, oraz przedstawienie dowodów na obecność odmiennych mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za deficyty emocjonalne i poznawcze obserwowane w zwierzęcym modelu depresji. (Pracownia Farmakologii Behawioralnej – prof. Mariusz Papp)

2. Zoptymalizowano techniki hodowli pierwotnej neuronów i astrocytów pochodzących z mózgów dorosłych szczurów i myszy. Badano wpływ kilku sekwencji mikroRNA na ekspresję docelowych dla nich genów: m.in. miR-195-5p mimik indukował ekspresję mRNA receptora serotonergicznego 5HT_{2c}, a miR-16-5p indukował wzrost poziomu białka S100B (vs neurony kontrolne oraz vs negatywna kontrola). (Pracownia Farmakologii Biochemicznej – prof. Marta Dziedzicka-Wasylewska)

3. W eksperymencie *in vivo* potwierdzono udział kompleksów heterodimerycznych receptorów A_{2A}-D₂ w jądrze połączonej przegrody w nagradzających efektach kokainy. (Pracownia Farmakologii Uzależnień – prof. Małgorzata Filip)

4. Wykazano, że stres we wczesnym okresie postnatalnym (ang. *early-life stress*) zwiększa przeżywalność komórek nerwowych i glejowych w korze przedczołowej osobników młodocianych poprzez hamowanie procesów neurorozwojowej apoptozy. (Pracownia Farmakologii i Biostruktury Mózgu – prof. Krzysztof Wędzony)

5. Wykazano, że nowe substancje psychoaktywne stosowane w okresie dojrzewania zwiększają ryzyko wystąpienia chorób neurodegeneracyjnych w późniejszym okresie życia. (Zespół II – prof. Krystyna Gołębiewska)

■ DZIAŁALNOŚĆ STATUTOWA

■ Badania nad molekularnymi mechanizmami zaburzeń emocjonalnych i poznawczych w zwierzęcym modelu depresji

Zaburzenia kognitywne występujące w depresji mogą znacząco opóźnić proces powrotu do zdrowia i dlatego poprawa funkcji poznawczych jest ważnym elementem terapeutycznego działania leków przeciwdepresyjnych. W wykonanych badaniach zwierzęta poddawane były procedurze chronicznego łagodnego stresu, a ich zachowanie badano w testach sacharozowym (miara anhedonii) i rozpoznawania nowego obiektu (ang. *Novel Object Recognition Test*, NORT), który jest miarą zaburzeń poznawczych). U zwierząt stresowanych stwierdzono brak korelacji pomiędzy ich reakcją w obu testach, co sugeruje, że mechanizmy odpowiedzialne za zaburzenie procesów emocjonalnych są odmiennie od tych, które leżą u podłoża deficytów poznawczych. Możliwość taką potwierdza pozytywna korelacja pomiędzy poziomem białek pNR2B, pmTOR i peEF2/eEF2

w hipokampie i zachowaniem zwierząt w NORT przy braku takiej korelacji w stosunku do ich reakcji w teście sacharozowym. Na poziomie molekularnym wykazano również znaczny wzrost fosforylowanej podjednostki 2B receptora NMDA (pNR2B) i fosforylowanego białka będącego celem działania rapamycyny (mTOR) oraz wzrost stosunku ufosforylowanej formy czynnika elongacji translacji (peEF2) do jego formy niefosforylowanej (eEF2) u szczurów wykazujących deficyt w NORT. Wynik ten świadczy o przesunięciu całkowitej aktywności translacyjnej do translacji specyficznych mRNA zawierających otwartą ramkę odczytu (uOFR). Zgodnie z tą obserwacją u tych zwierząt wykazano również wzrost poziomu białek oligofrenina 1 i Bmal1 oraz stwierdzono, że oligofrenina 1 ma dwie otwarte ramki odczytu, a białko Bmal1 ma siedem otwartych bramek odczytu, natomiast białko Arc nie ma ich wcale. Sugeruje to, że miejscowa synteza białek na podstawie specyficznych mRNA jest konieczna do prawidłowego przebiegu procesów poznawczych, a zaburzenie tego procesu spowodowane długotrwałym stresem może stanowić istotny mechanizm działania leków stosowanych w depresji i innych zależnych od stresu chorobach neuropsychiatrycznych.

Badania nad regulacją cytochromu P450 przez lurasidon w modelu chronicznego łagodnego stresu

Badania te były prowadzone w kooperacji z Zakładem Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków. Ich wyniki zamieszczone są w sprawozdaniu przedstawionym przez prof. dr hab. Annę Daniel.

Badanie wiązania czynnika wzrostowego pochodzenia mózgowego – BDNF (ang. *brain-derived neurotrophic factor*) do jego receptora Trk β techniką Ligacji Zbliżeniowej

W badaniach dotyczących stresu i depresji postuluje się m.in. „neurotrofinową teorię depresji”, sugerującą znaczącą rolę czynnika BDNF w mechanizmie tej choroby. Leki przeciwdepresyjne wpływają na wzrost ekspresji i syntezy BDNF. Czynnikiem ten jest najbardziej rozpowszechnionym przedstawicielem rodziny neuronalnych czynników troficznych. Działając przez receptor Trk β , wykazuje on silne właściwości neuroprotektcyjne oraz wpływa na zdolność tworzenia nowych kolców dendrytycznych przez komórki nerwowe, a także na proliferację komórek w zawoju zębatym hipokampa. W związku z powyższym wykonaliśmy pomiary oddziaływania BDNF z receptorem Trk β na mózgach zwierząt po przejściu procedury chronicznego łagodnego stresu (ang. *chronic mild stress*, CMS). W modelu tym zostały wyodrębnione grupy reagujące i niereagujące na stres. Przy wykorzystaniu metody ligacji zbliżeniowej (ang. *Proximity Ligation Assay*,

PLA), bazującej na reakcji immunologicznej, umożliwiającej badanie oddziaływań pomiędzy molekułami, wykazano istnienie oddziaływania BDNF i receptora Trk β w korze mózgowej szczura. Zaobserwowano istotnie statystyczny wzrost tego oddziaływania w grupie niereagującej na stres.

Wpływ diety matki na ilość kopii mitochondrialnego DNA i funkcje mitochondriów w strukturach mózgowych potomstwa u szczurów

W ramach badań dotyczących wpływu diety na struktury mózgowe oceniano liczbę kopii mitochondrialnego DNA (mtDNA), całkowitą zdolność antyoksydacyjną oraz aktywność dysmutazy nadtlenkowej (SOD1 i SOD2) w grzbietowym prążkowie u 28-dniowego potomstwa (samce i samice) matek będących na diecie wysokocukrowej (Altromin C1010) w okresie ciąży i laktacji. Wykonane analizy wykazały statystycznie znamienne spadki zdolności antyoksydacyjnej jedynie u 28-dniowych samic, których matki były ekspozowane na zmodyfikowaną dietę. Natomiast nie zaobserwowano różnic w liczbie kopii mtDNA oraz aktywności enzymów SOD w grupie 28-dniowych samic i samców w porównaniu z kontrolą (dieta standardowa). Uzyskane wyniki sugerują, że ekspozycja prenatalna i wczesna postnatalna na dietę wysokocukrową wpływa na całkowitą zdolność antyoksydacyjną w sposób zależny od płci potomstwa.

Globalna proteomiczna analiza zmian ekspresji białek w wybranych strukturach mózgu szczura po jednorazowych i wielokrotnych podaniach neuroleptyków

Badania białek w wybranych strukturach mózgu rozpoczęto od analizy proteomicznej białek w hipokampie szczura. W celu określenia dynamiki ekspresji białek w postnatalnym okresie rozwoju mózgu szczura przeprowadzono analizę porównawczą białek w hipokampie szczurów młodocianych oraz dorosłych. Badania przeprowadzono metodą proteomiczną MALDI-TOF, polegającą na identyfikacji różnicujących peptydów po znakowaniu izobarycznym (iTRAQ). Wykazano istotną różnicę w występowaniu białek w zakresie 500–800 m/z w hipokampie zwierząt młodocianych w stosunku do zwierząt dorosłych. Uzyskane wyniki badań wskazują na zmiany w ekspresji niektórych białek w hipokampie związane z postnatalnym neurorozwojem mózgu. Powyższe rezultaty mogą również sugerować, że zmiany w ekspresji białek związane z rozwojem mogą wpływać na efekty terapeutyczne leków w zależności od wieku, w którym są stosowane.

Badanie oksydacyjnego uszkodzenia DNA przez metylowe pochodne amfetaminy

Pochodne amfetaminy, takie jak MDMA (3,4-metylenodioksymetamfetamina i metamfetamina (MET) stosowane są rekreacyjnie jako składniki tabletek ekstazy. Często pochodnym amfetaminy towarzyszą wysokie dawki kofeiny w celu wzmocnienia efektów psychostymulujących. Stwierdzono, że wielokrotne podanie pochodnych amfetaminy powoduje uszkodzenia zakończeń neuronów dopaminowych i serotoninowych. Toksyczność pochodnych amfetaminy może być wynikiem stresu oksydacyjnego wywołanego zarówno zaburzeniem kompartmentacji dopaminy i serotoniny w neuronach, jak też procesami zapalnymi związanymi z aktywacją mikro- i astrogleju. W dotychczasowych badaniach stwierdziliśmy znaczne nasilenie uwalniania dopaminy i serotoniny przez kofeinę w prążkowie myszy po wielokrotnym podaniu MDMA. Z kolei uwalnianie dopaminy wywołane przez wielokrotne dawki MET było nasilone przez kofeinę, natomiast uwalnianie serotoniny było przez kofeinę zmniejszane. Analiza DNA wykonana za pomocą testu kometkowego wykazała, że fragmentacja DNA w czasie migracji elektroforetycznej była nasiloną przez kofeinę w przypadku MDMA, natomiast zahamowana po podaniu MET. Uzyskane wyniki sugerują, że różnice w efekcie skojarzonego podania kofeiny z MDMA lub z MET na uwalnianie dopaminy i serotoniny wpływają znacząco na procesy degeneracyjne w obrębie frakcji jądrowej mózgu myszy.

Ocena interakcji arypiprazolu z lekami przeciwdepresyjnymi w teście deficytu pamięci wywołanym podaniem MK-801

Badania kliniczne sugerują, że leki przeciwdepresyjne dodane do terapii arypiprazolem (atypowym lekiem przeciwpsychotycznym) mogą stanowić nową strategię leczenia chronicznej schizofrenii, zwłaszcza jej negatywnych objawów, a także zaburzeń procesów poznawczych, które towarzyszą temu schorzeniu i obecnie stanowią poważny problem terapeutyczny.

Celem planowanych badań było sprawdzenie, czy podanie arypiprazolu, atypowego leku przeciwpsychotycznego (antagonisty receptorów 5-HT_{2A} oraz postsynaptycznych receptorów D₂, a także częściowego agonisty receptorów 5-HT_{1A} i presynaptycznych autoreceptorów D₂) łącznie z lekami przeciwdepresyjnymi o odmiennym profilu farmakologicznym, tj. escitalopramem (selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny) lub mirtazapiną (antagonistą receptorów adrenergicznych typu α₂) spowoduje synergistyczne działanie w odwracaniu deficytu pamięci wywołanym antagonistą receptora NMDA (MK-801, 0,1 mg/kg, *i.p.*), oceniane w teście rozpoznania nowego obiektu u szczurów sam-

ców (szczepu Sprague-Dawley, 240–250 g). Leki przeciwdepresyjne oraz arypiprazol podawano 30 min. przed iniekcją MK-801 (0,1 mg/kg). Zachowanie zwierząt rejestrowano w dwóch 5-minutowych sesjach, pierwszą wykonano 30 min po podaniu MK-801. Test rozpoznania nowego obiektu oceniano w drugiej sesji, rozpoczynając 1 godz. po zakończeniu pierwszej sesji.

Wykazano, że związek MK-801 (0,1 mg/kg) wywołuje deficyty pamięci oceniane w teście rozpoznania nowego obiektu u szczurów. Arypiprazol w sposób zależny od dawki (0,3 i 1 mg/kg) odwracał wywołany przez MK-801 deficyt. Łączne podanie nieaktywnych dawek arypiprazolu (0,1 mg/kg) z escitalopramem lub z mirtazapiną (5 mg/kg, ale nie 2,5 mg/kg) spowodowało synergistyczne działanie, odwracając deficyt pamięci wywołany przez MK-801.

Uzyskane wyniki sugerują, że podanie małej dawki arypiprazolu z lekiem przeciwdepresyjnym może być korzystne w leczeniu niektórych objawów schizofrenii, w tym zaburzeń procesów poznawczych, które towarzyszą temu schorzeniu.

Ocena wpływu wielokrotnego zastosowania risperidonu z lekami przeciwdepresyjnymi na poziom kinaz białkowych w wybranych strukturach mózgu

Badania kliniczne, a także przedkliniczne sugerują, że dodanie małej dawki risperidonu (atypowego leku przeciwpsychotycznego) do nieskutecznej terapii lekami przeciwdepresyjnymi może mieć korzystny efekt w leczeniu depresji lekoopornej.

Celem planowanych badań było sprawdzenie, czy wielokrotne podanie risperidonu (atypowego leku przeciwpsychotycznego) łącznie z lekiem przeciwdepresyjnym escitalopramem (selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny) spowoduje synergistyczne działanie modulujące ścieżki wewnątrzkomórkowego przekazu sygnału, w tym PI3K/Akt/GSK 3 β u szczurów samców (szczepu Wistar). Escitalopram (2,5; 5 i 10 mg/kg, *i.p.*) podawano 30 min przed risperidonem (0,05 i 0,1 mg/kg, *i.p.*) przez 14 dni. Tkanekę (hipokamp i korę mózgową) do oznaczeń biochemicznych pobierano po 24 godz. od podania ostatniej dawki badanych leków. Poziom białek oznaczano metodą Western blot.

Wstępne wyniki wykazały, że escitalopram tylko w dawce 10 mg/kg (ale nie w dawkach 2,5 i 5 mg/kg) powoduje aktywację ścieżki p-Akt w obu badanych strukturach mózgu, a także zmiany w fosforylacji GSK 3 β obserwowane tylko w hipokampie. Łączne zastosowanie nieaktywnych dawek escitalopramu z risperidonem spowodowało zmiany w poziomie białka anty-apoptotycznego, Bcl-2 w hipokampie i korze mózgowej szczura. Wyniki dotyczące poziomu innych bia-

łęk zaangażowanych w przekazywanie sygnału wewnątrzkomórkowego stanowią przedmiot dalszych badań.

I ZADANIA BADAWCZE ZREALIZOWANE PRZEZ MŁODYCH NAUKOWCÓW

a) Behawioralne fenotypowanie szczurów z nadekspresją receptorów adenozytowych (A_{2A}) w mózgu w kierunku depresji, lęku oraz picia alkoholu (dr M. Zaniewska, mgr D. Gawliński)

Wykazano, że szczury z nadekspresją receptorów adenozytowych A_{2A} wykazują efekty przeciwdepresyjne w zmodyfikowanym teście wymuszonego pływania. W modelu przerywanego picia alkoholu w warunkach wolnego wyboru nie wykazano zmian w ilości spożytego alkoholu czy preferencji alkoholu u tych zwierząt transgenicznych, natomiast w 3. dniu odstawienia alkoholu zaobserwowano zmniejszenie prodepresyjnych efektów. Ponowna (po 10 dniach) prezentacja alkoholu spowodowała wzrost picia alkoholu u zwierząt transgenicznych w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi. Uzyskane wyniki wskazują, że nadekspresja receptorów adenozytowych A_{2A} nasila konsumpcję alkoholu.

b) Współwystępowanie depresji i uzależnienia od substancji psychoaktywnych – badania u szczurów z genetycznym typem depresji i/lub u szczurów z depresją nabytą (mgr J. Jastrzębska).

U szczurów bulbektomizowanych (model depresji) oraz u zwierząt poddanych operacji pozorowanej zbadano efekty reboksetyny i mirtazepiny. Jak wykazano, powyższe leki przeciwdepresyjne nie zmieniły liczby naciśnięć na dźwignię kojarzoną z samopodawaniem kokainy, jak też nie zmieniały ilości pobieranej kokainy. W dalszych badaniach wykazano, że mirtazepina (20 mg/kg) osłabia nawrót zachowań poszukiwawczych kokainy z podobną siłą zarówno u szczurów pozbawionych opuszek węchowych, jak i u zwierząt poddanych operacji pozorowanej. Natomiast wielokrotne (10 dni) podania mirtazepiny w okresie odstawienia (10 dni) pozostały bez wpływu na nawrót zachowań poszukiwawczych kokainy w obu badanych fenotypach. Ten ostatni wynik wydaje się wykluczać możliwość zastosowania mirtazepiny w terapii nałogu kokainowego.

c) Kompleksy heterodimeryczne receptorów adenozytowych A_{2A} -dopaminowych D_2 w uzależnieniu od kokainy u szczurów transgenicznych z nadekspresją receptorów A_{2A} (dr K. Wydra)

Kontynuując wcześniejsze badania nad rolą kompleksów heterodimerycznych receptorów adenozytowych A_{2A} -dopaminowych D_2 w uzależnieniu od kokainy, zbadano efekty lokalnych (do jądra półleżącego przegrody) podań pepty-

du zaburzającego wewnątrzłonową asocjację obu tych receptorów na hamujące działanie agonisty receptorów A_{2A} (CGS 21 680) w procedurze samopodawania kokainy u szczurów. Jak wykazano, podanie do jądra półleżącego przegrody (ale nie do komór bocznych mózgu) peptydu TM5 w dawce 0,1 μ M osłabia hamujący efekt CGS 21 680 (0,1 mg/kg, *i.p.*) na liczbę naciśnień na dźwignię aktywną oraz liczbę kokainowych infuzji u zwierząt. Przeprowadzone analizy potwierdzają udział kompleksów heterodimerycznych receptorów A_{2A} - D_2 w jądrze półleżącym przegrody w nagradzających efektach kokainy.

d) Doświadczenia behawioralne (mgr K. Tota-Główczyk)

wykonywane w Pracowni Farmakologii Behawioralnej (model chronicznego łagodnego stresu, test sacharozowy, podniesiony labirynt krzyżowy, test rozpoznawania nowego obiektu, DBS); pobieranie tkanek (struktury mózgowe, próbki krwi) do badań biochemicznych i molekularnych; archiwizacja danych uzyskanych w przeprowadzonych doświadczeniach; opieka nad zwierzętami

e) Badania wpływu klozapiny i ketaminy na ekspresję genu kodującego metaloproteinazę 9 (MMP9) w mózgu myszy (mgr M. Dubiel i mgr D. Żurawek)

Techniką hybrydyzacji *in situ* wykonano pomiary poziomu mRNA kodującego metaloproteinazę 9 w mózgach myszy po podaniach klozapiny. Wykazano, że spośród wszystkich regionów mózgu, gdzie dochodzi do ekspresji tego genu klozapina w dawce 0,3 mg/kg powodowała wzrost poziomu mRNA dla MMP-9 tylko w obszarach CA1 i CA2 hipokampa brzuszego.

f) Zmiany w poziomie kinazy GRK2 po podaniach paroksetyny (dr M. Kolasa)

Kinaza GRK2 związana jest z przekazem sygnału przez receptory GPCR i procesem ich desensytyzacji po związaniu specyficznego liganda. Przy użyciu przeciwciała specyficznego dla GRK2 (Santa Cruz, sc-562) wykonano barwienia immunofluorescencyjne w celu określenia lokalizacji oraz poziomu ekspresji białka GRK2 w mózgu myszy po podaniach paroksetyny. Dużą intensywność barwienia wykazywały zwłaszcza regiony CA hipokampa oraz kora przedczołowa (szczególnie region kory orbitalnej). Podania chroniczne (21 dni) paroksetyny spowodowały wzrost intensywności fluorescencji GRK2 w korze orbitalnej, bez zmian w poziomie ekspresji mRNA dla GRK2 zmierzonym metodą hybrydyzacji mRNA *in situ*.

g) Wpływ stresu separacji od matki na ekspresję białka chaperonowego HSPA1B w rozwijającej się korze przedczołowej szczura (mgr inż. A. Solarz i mgr I. Majcher-Maślanka)

Wcześniejsze nasze badania z zastosowaniem mikromacierzy cDNA wykazały, iż procedura separacji osesków szczurzych od matki (ang. *maternal separation*, MS), modelująca stres we wczesnym okresie życia, zwiększa ekspresję mRNA kilku białek chaperonowych, w tym HSPA1B, w korze przedczołowej

3 i 24 godziny po zakończeniu separacji. Celem obecnie prowadzonych badań stało się zweryfikowanie badań mikromacierzowych i zanalizowanie wpływu MS na: (a) ekspresję mRNA HSPA1B metodami RTqPCR, (b) poziom białek HSPA1B metodą Western blot oraz (c) liczbę komórek wykazujących ekspresję HSPA1B (badania immunohistochemiczne). Wszystkie powyższe metody potwierdziły nasilenie ekspresji HSPA1B w korze przedczołowej co najmniej do 24 godz. po zakończeniu MS.

h) Fosforylacja histonu H3 w korze przedczołowej w neurozwojowym modelu schizofrenii (mgr J. Latusz i dr E. Bator)

Dane literaturowe wskazują na zaburzenia mechanizmów epigenetycznych w schizofrenii. Prowadzone badania miały na celu sprawdzenie, czy w neurozwojowym modelu schizofrenii opartym na postnatalnej blokadzie receptora NMDA dochodzi do zmian w regulacji epigenetycznej w korze przedczołowej (mPFC) dorosłych szczurów. Metodami immunohistochemicznymi i stereologicznymi analizowano poziom fosforylowanego przy serynie 10 histonu H3 (pH3), będącego modyfikacją epigenetyczną powodującą nasileniem transkrypcji genów. Wykazano, że postnatalna blokada receptora NMDA prowadzi do wzrostu liczby komórek pH3 pozytywnych w mPFC, ale nie w hipokampie. Uzyskane rezultaty badań wskazują, że postnatalna blokada receptora NMDA może prowadzić do zwiększenia ekspresji genów w mPFC, co może powodować dysfunkcję mPFC obserwowaną w tym modelu schizofrenii.

i) Wpływ łącznych podań leku przeciwpsychotycznego risperidonu oraz leków przeciwdepresyjnych escitalopramu i mirtazapiny na uwalnianie dopaminy i serotoniny w korze czołowej szczura metodą mikrodializy u swobodnie poruszających się zwierząt (dr inż. Katarzyna Kamińska)

Badane substancje podawano dootrzewnowo przez okres 2 tygodni w dawkach: risperidon 0,2 mg/kg, escitalopram 5 mg/kg, mirtazapina 10 mg/kg. Stwierdzono, że uwalnianie dopaminy było istotnie zwiększane przez risperidon, lecz nie escitalopram. Natomiast escitalopram zwiększał tylko uwalnianie serotoniny. Mirtazapina nieznacznie podnosiła poziom obu neuroprzekaźników. Efekt łącznego podania risperidonu z escitalopramem lub mirtazapiną nie różnił się od efektu leków podanych pojedynczo. Uzyskane wyniki wskazują na rozwój zmian adaptacyjnych w neuronach dopaminowych i serotoninowych, które powodują, że zwiększony efekt kombinacji leku przeciwpsychotycznego i przeciwdepresyjnego na pozakomórkowy poziom dopaminy i serotoniny po dawkach jednorazowych nie jest obserwowany, gdy leki te stosowane są chronicznie.

j) Wpływ chronicznego podania związku halucynogennego (5-metoksy-diizopropylotryptaminy, 5-MeO-DIPT) na uwalnianie dopaminy, serotoniny i glutamianu oraz na zawartość tkankową dopaminy i serotoniny

w prążkowie, jądrze półleżącym przegrody i korze czołowej szczura (mgr Karolina Noworyta-Sokołowska)

5-MeO-DIPT podawano szczurom w okresie dojrzewania w dawce 2,5 mg/kg, 4 × tydzień przez 2 tygodnie, a efekt na neuroprzeżywalność mózgową oceniano po osiągnięciu przez zwierzęta dojrzałości. Stwierdzono, że uwalnianie dopaminy, serotoniny i glutaminianu mierzone za pomocą mikrodializy u swobodnie poruszających się szczurów było zmniejszone lub niezmienione zależnie od struktury mózgu w odpowiedzi na dawkę przypominającą. Natomiast zawartość dopaminy, serotoniny i ich metabolitów nie uległa zmianie w stosunku do grupy kontrolnej. Wyniki tych badań sugerują, że 5-MeO-DIPT stosowany rekreacyjnie w okresie młodocianym może spowodować istotne zmiany funkcjonalne w neuroprzeżywalności mózgowym po osiągnięciu dorosłości i może zwiększyć podatność na wystąpienie zaburzeń psychiatrycznych.

GRANTY

Grant NCN MAESTRO nr 2012/06/A/NZ3/00 022

Epigenetyczne mechanizmy regulujące głód narkotykowy i nawrót nałogu kokainowego

Kierownik grantu: prof. Małgorzata Filip

Analiza transkryptomu hipokampa i kory przedczołowej szczurów wykonana metodą mikromacierzy w 3. dniu abstynencji kokainowej wykazała zróżnicowaną ekspresję odpowiednio 486 i 135 genów jądrowych kodujących białka mitochondrialne (w tym 79 genów wspólnych dla obu badanych struktur). W obu strukturach mózgu wykazano zwiększoną ekspresję genów *Cox7c*, *Mars2*, *Ndufaf2*, *Oxnad1* i *Uqcrq* zaangażowanych w generowanie energii i metabolizm mitochondriów. W hipokampie nasileniu uległa ekspresja genów kodujących podjednostki I kompleksu łańcucha oddechowego (*Ndufb5*, *Ndufb3* i *Ndufa10*) i czynników kompleksu I (*Ndufaf7*, *Ndufaf6* i *Ndufaf2*), natomiast w korze przedczołowej wykazano wzrost ekspresji genów związanych z dynamiką mitochondriów (*Mfn1*, *Opa1*, *Bcl2*, *Mtfr1* i *Opa3*). Nasilenie ekspresji powyższych genów związanych z funkcją mitochondriów może być związane ze wzrostem liczby kopii mitochondrialnego DNA oraz zwiększoną ekspresją genów mitochondrialnych (*ND1* i *ND6*), co wykazano we wcześniejszych badaniach.

W dalszych badaniach przy użyciu metody *real-time* PCR wykazano zmiany ekspresji genów zaangażowanych w posttranalacyjne modyfikacje histonów w korze przedczołowej szczurów podczas samopodawania kokainy oraz

w 3. i 10. dniu jej odstawienia. I tak, samopodawanie kokainy nasila ekspresję genów *Brd1*, *Kdm6a* i *Smarcc1*, natomiast jej odstawienie indukuje ekspresję genów *Brd1*, *Dot1l*, *Kdm5a*, *Kdm6b*, i *Kdm7a*. Pomimo wzrostów ekspresji tych genów, analiza Western Blot nie wykazała istotnych różnic w poziomie metylacji histonu H3K27me2, 3K27me3 i H3K76me3 podczas odstawienia kokainy.

Grant NCN OPUS nr 2015/17/B/NZ7/02 935

Zaburzona interakcja pomiędzy podjednostkami receptora NMDA a białkami rusztowania komórkowego podczas abstynencji kokainowej jako krytyczny punkt w regulacji zachowania poszukiwawczego i nawrotu do nałogu

Kierownik grantu: prof. Małgorzata Filip

Realizację projektu rozpoczęto w listopadzie 2016 r. Szczury wygenerowane w modelu samopodawania kokainy wprowadzono w abstynencję w różnych warunkach odstawienia (izolacja socjalna w klatkach domowych lub wzbogacone środowisko).

Grant NCN OPUS nr 2012/07/B/NZ7/01 164

Molekularne markery oporności na stres w zwierzęcym modelu depresji

Kierownik grantu: prof. Marta Dziedzicka-Wasylewska

W trakcie realizacji projektu badawczego określono potencjał danego miRNA do regulowania różnych białek docelowych, który wykazano w analizie bioinformatycznej oraz potwierdzono następnie *in vitro* z użyciem hodowli neuronalnych pochodzących od dorosłych szczurów. Neurony zostały poddane transfekcji analizowanymi miRNA w stężeniu 30 nM, a następnie przeprowadzono analizę poziomu mRNA z użyciem techniki RT-qPCR i poziomu białka z wykorzystaniem techniki Western blot. Walidacja *in vitro* rezultatów otrzymanych na drodze analizy bioinformatycznej wykazała, że większość badanych białek docelowych (potencjalnie zaangażowanych w homeostazę układu nerwowego oraz zaangażowanych w patofizjologię depresji) rzeczywiście jest regulowana przez wybrane miRNA. Niemniej jednak w większości przypadków wykazaliśmy wzrost poziomu danego białka po transfekcji danym miRNA przy jednocześnie niezmienionym poziomie mRNA kodującego dane białko w porównaniu z kontrolą. Bardzo interesującą obserwacją jest fakt, iż transfekcja neuronów korowych miR-195-5p mimic powoduje indukcję ekspresji mRNA dla receptora

serotonergicznego 5HT_{2c} w porównaniu z neuronami korowymi kontrolnymi oraz w stosunku do kontroli negatywnej (niewykazujących ekspresji mRNA dla receptora 5HT_{2c}). Kolejną ciekawą obserwacją jest wzrost poziomu białka S100B w hodowli neuronalnej transfekowanej miR-16-5p w porównaniu z nietransfekowaną kontrolą i negatywną kontrolą. Ponadto wykonano eksperyment CMS, w którym zwierzętom wykazującym anhedonię podano w dwóch różnych dawkach miR-16 mimic do krwiobiegu w celu weryfikacji jego potencjału przeciwdepresyjnego. Projekt został zakończony w lipcu 2016 roku. Opublikowano dotychczas dwie prace naukowe zawierające wyniki uzyskane w trakcie trwania projektu badawczego. Sprawozdanie merytoryczne i finansowe zostało złożone w terminie do Narodowego Centrum Nauki.

Grant NCN OPUS nr 2013/09/B/NZ7/04 104

Dopalacze – efekty w ośrodkowym układzie nerwowym i neurotoksyczność

Kierownik grantu: prof. Krystyna Gołębiewska

Temat zadania badawczego: Pomiar uwalniania neuroprzekaźników w strukturach mózgu szczura po wielokrotnym podaniu badanych związków

Celem projektu jest zbadanie w modelach zwierzęcych krótkotrwałych i długotrwałych efektów niektórych nowych substancji psychoaktywnych stosowanych jako „dopalacze” na neuroprzekaźnictwo mózgowie i możliwość działania neurotoksycznego. Pochodne amfetaminy – parametoksamfetamina (PMA), parametoksymetamfetamina (PMMA), syntetyczny katynon (mefedron), pochodna tryptaminy (5-metoksy-diizopropylotryptamina, 5-MeO-DIPT) występowały w składzie tabletek „ekstazy” jako substytuty MDMA. Substancje te posiadają zdolność do blokowania transporterów błonowych dla monoamin oraz pobudzania receptorów serotoninowych 5-HT_{2A}, co może odpowiadać za ich działanie halucynogenne. Zaburzenie transportu doneuronalnego, a także dopęcherzykowego monoamin może indukować stres oksydacyjny i prowadzić do uszkodzenia neuronów. Wywołanie takich zaburzeń w przekaźnictwie mózgowym w okresie dojrzewania może skutkować zmianami w funkcji ośrodkowego układu nerwowego po osiągnięciu dorosłości i zwiększać podatność na choroby neurodegeneracyjne. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że PMA, PMMA, mefedron i 5-MeO-DIPT podane szczurom wielokrotnie w okresie dojrzewania (4×tydzień przez 2 tygodnie) odpowiednio w dawkach 1,25 mg/kg (PMA i PMMA), 5 mg/kg (mefedron) i 2,5 mg/kg (5-MeO-DIPT) spowodowały zmiany w uwalnianiu dopaminy i serotoniny po osiągnięciu przez

szczury dorosłości. Odpowiedź na dawkę przypominającą badanych substancji w stosunku do dawek jednorazowych była słabsza lub silniejsza zależnie od struktury mózgu. Analiza DNA wykonana za pomocą testu kometkowego wykazała, że fragmentacja DNA w czasie migracji elektroforetycznej była nasiloną w korze mózgu po podaniach chronicznych w okresie dojrzewania wszystkich nowych substancji psychoaktywnych. Wyniki naszych badań sugerują zwiększone niebezpieczeństwo wystąpienia zmian neurodegeneracyjnych wśród użytkowników „dopalaczy” w okresie dojrzewania.

Grant NCN OPUS nr 2013/09/B/NZ7/04 098

Wpływ imipraminy i risperidonu na regulację przez limbiczne receptory D1, D2 i D3 anhedonii i zaburzenia pamięci wywołanych przez chroniczny łagodny stres u szczurów

Kierownik grantu: prof. Mariusz Papp

Celem tego projektu jest zbadanie wpływu przewlekłego stresu na regulację pamięci krótkotrwałej przez poszczególne typy mózgowych receptorów dopaminergicznych oraz zbadanie wpływu na tę regulację wielokrotnych podań leku przeciwdepresyjnego (wenlafaksyna) i przeciwpsychotycznego (risperidon). W 2016 roku zbadano wpływ wielokrotnych podań wenlafaksyny i risperidonu na efekty domózgowych podań ligandów receptorów D1, D2 i D3 na zachowanie zwierząt poddanych procedurze chronicznego łagodnego stresu (ang. *Chronic Mild Stress*, CMS) w teście rozpoznawania nowego obiektu (NORT). Stwierdzono, że obserwowana u zwierząt kontrolnych poprawa reakcji w NORT wywołana przez podania kwinpirolu (1 i 5 µg) i SB 277–011 (0,5 i 1 µg) do kory przedczołowej i hipokampa nie występowała u zwierząt stresowanych. Natomiast efekty podobnych podań SKF 81 297 (0,2 i 0,5 µg) nie ulegały zmianie pod wpływem CMS. Powyższe efekty stresu polegające na osłabianiu reakcji na kwinpirol i SB 277–011 nie występowały u zwierząt otrzymujących przez 5 tygodni podania wenlafaksyny (10 mg/kg, *i.p.*) i risperidonu (1 mg/kg, *i.p.*). Oba leki nie wpływały na zachowanie niestresowanych zwierząt kontrolnych oraz nie zmieniały efektów SKF 81 297. Dane te świadczą, że regulacja przez limbiczne receptory D2 i D3, lecz nie przez receptory D1, procesów związanych z pamięcią krótkotrwałą znajduje się pod silnym hamującym wpływem chronicznego stresu. Osłabienie tego wpływu może mieć istotne znaczenie dla terapeutycznego działania leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych.

Grant NCN OPUS nr 2015/17/B/NZ7/02 979**Badania nad efektami i mechanizmami działania metody głębokiej stymulacji mózgu w dwóch modelach depresji lekoopornej u zwierząt**

Kierownik grantu: prof. Mariusz Papp

Okolo 30% pacjentów cierpiących na chorobę depresyjną nie reaguje na leczenie za pomocą tradycyjnej farmakoterapii (ang. *treatment-resistant depression*, TRD). W ostatnich latach pojawiły się doniesienia kliniczne świadczące, że u takich pacjentów poprawę stanu zdrowia uzyskać można za pomocą elektrycznej stymulacji niektórych specyficznych struktur mózgu (ang. *Deep Brain Stimulation*, DBS). Celem tego projektu jest wdrożenie procedury DBS i przeprowadzenie za jej pomocą badań nad mechanizmami lekooporności w modelu chronicznego łagodnego stresu (CMS) u szczurów. W 2016 roku wykonano doświadczenia pilotażowe w celu ustalenia koordynatów dla stereotaktycznej implantacji elektrod do kory przedczołowej oraz wykonano serię badań mających na celu określenie optymalnych parametrów prądu, liczby sesji i czasu trwania drażnienia elektrycznego koniecznego do wywołania planowanych efektów. W następnej kolejności wykonane zostały doświadczenia z zastosowaniem DBS u zwierząt poddanych procedurze CMS. Wykazano w nich, że dwukrotne drażnienie prawego płata kory przedczołowej prądem o wysokiej częstotliwości (250 mA, 100 ms, 130 Hz) powoduje zniesienie zaburzenia zachowania stresowanych zwierząt w testach: sacharozowym (miara anhedonii), podniesionego labiryntu krzyżowego (miara lęku) i rozpoznawania nowego obiektu (miara zaburzeń poznawczych). Dane te świadczą, że zastosowana procedura DBS stanowi skuteczną metodę odwracania efektów istotnych dla oceny behawioralnych objawów depresji i może ona stanowić platformę dla przyszłych badań nad efektywnymi metodami leczenia TRD.

Grant NCN OPUS nr 2014/13/B/NZ4/00 218**Wpływ stresu socjalnego w okresie adolescencji na rozwój objawów psychozomimetycznych i mechanizmy epigenetyczne w neurorozwojowym modelu schizofrenii**

Kierownik grantu: dr hab. Marzena Maćkowiak

W prowadzonych badaniach analizowano wpływ czasowej izolacji socjalnej w okresie adolescencji na rozwój objawów psychozomimetycznych u zwierząt dorosłych. W badaniach zastosowano neurorozwojowy model schizofrenii oparty na prenatalnym (E17) podaniu substancji antymitotycznej, metylazoksymetanolu (MAM, 22 mg/kg). Badano poziom interakcji socjalnych oraz sprawność

pamięci emocjonalnej w testach warunkowania strachu. Wykazano, że izolacja socjalna w okresie adolescencji zapobiegała rozwojowi zaburzeń interakcji socjalnych wywołanych prenatalnym podaniem MAM, natomiast nie wpływała na zachowania socjalne zwierząt kontrolnych. Ponadto stwierdzono, że wprowadzenie stresu izolacji socjalnej w okresie adolescencji powoduje zaburzenie pamięci emocjonalnej u zwierząt kontrolnych, natomiast nie wpływa na pamięć emocjonalną u zwierząt traktowanych prenatalnie MAM. Wyniki przeprowadzonych badań behawioralnych wskazują, że izolacja socjalna w okresie adolescencji może zapobiegać rozwojowi deficytów socjalnych i kognitywnych obserwowanych w schizofrenii.

Grant NCN OPUS nr 2014/15/B/NZ7/01 019

Molekularny mechanizm unikatowego działania klozapiny w kontekście heterodimeryzacji receptorów związanych z białkami G

Kierownik grantu: dr Agata Faron-Górecka

Wykonano eksperymenty behawioralne po podaniach ketaminy (KET) i/lub klozapiny (CLZ) w zwierzęcym modelu zaburzeń kognitywnych ASST (ang. *attentional set-shifting task model*). Zaobserwowano, że CLZ w dawce 0,3 mg/kg powoduje odwrócenie deficytów poznawczych wywołanych KET, natomiast wielokrotne podanie CLZ w dawce 1 mg/kg potęguje efekt działania KET w kluczowej fazie testu – EDS. Wykonano oznaczenia biochemiczne w tkankach i surowicy pobranych od zwierząt, którym podano leki w takim samym paradygmacie doświadczalnym. Wykazano znamiennej statystycznie wzrost ekspresji genu dla metaloproteinazy 9 (MMP-9) w obszarze CA1 i CA2 brzusznej części hipokampa po chronicznym podaniu CLZ w dawce 0.3 mg/kg. Nie zaobserwowano znamiennej statystycznych różnic w poziomie ekspresji genu dla BDNF; znamiennej statystycznie był wzrost poziomu MMP-9 w surowicy myszy po chronicznym podaniu KET oraz wspólnym podaniu KET i CLZ w dawce 1 mg/kg. W związku z planowanymi badaniami wpływu KET i/lub CLZ na oddziaływanie receptorów dopaminowych i serotoninowych wykonano oznaczenia ekspresji dla genu kodującego receptor dopaminowy D2 oraz oznaczono gęstość tego receptora przy użyciu metody autoradiograficznej. Analiza dwuczynnikowa ANOVA wykazała istotny wpływ CLZ na ekspresję tego receptora oraz interakcję KET i CLZ w części bocznej prążkowie. Wykazano istotny statystycznie wpływ KET na ekspresję tego genu w polu brzusznej nakrywkowej. Wyniki analizy wiązania [3H]domperidonu wykazały znamiennej wzrost gęstości receptora D2 po podaniu KET i CLZ w dawce 1 mg/kg w części przyśrodkowej prążkowie.

Grant NCN SONATA nr 2014/15/D/NZ7/01 821**Efekty i potencjalne mechanizmy działania disulfiramu i nepikastatu w uzależnieniu od morfiny u zwierząt doświadczalnych**

Kierownik grantu i konsorcjum: dr Patrycja Kleczkowska (Warszawski Uniwersytet Medyczny)

Kierownik w IF PAN: dr Małgorzata Frankowska

U szczurów wygenerowanych w modelu dożylnego samopodawania morfiny (0,5 mg/kg/infuzję) i nawrotu do zachowań poszukiwawczych badano efekty disulfiramu. Jak wykazano, lek ten w dawkach 25 i 50 mg/kg (12,5 mg/kg; *i.p.*) podawany jednorazowo w okresie podtrzymywania samopodawania morfiny w sposób zależny od dawki zmniejszał zarówno liczbę naciśnień na dźwignię aktywną jak i liczbę infuzji morfiny u szczurów. W innych doświadczeniach stwierdzono, że disulfiram (50 mg/kg), podawany wielokrotnie (14 dni) w okresie odstawienia samopodawania morfiny, hamował głód morfinowy podczas pierwszych trzech dni abstynencji. Disulfiram, podawany wielokrotnie zwierzętom w okresie odstawienia morfiny, nie wpływał na nawrót zachowań poszukiwawczych indukowany bodźcem warunkowym (światło+dźwięk) lub bodźcem bezwarunkowym (morfina 2,5 i 5 mg/kg, *i.p.*). Natomiast jednorazowe podanie disulfiramu (6,25–25 mg/kg, *i.p.*) w okresie nawrotu zachowań poszukiwawczych u szczurów hamowało zarówno nawrót indukowany bodźcem warunkowym, jak i bezwarunkowym. Uzyskane wyniki mogą wskazywać na hamujące działanie disulfiramu w odniesieniu do efektów nagradzających i poszukiwawczych morfiny.

Grant NCN PRELUDIUM nr 2012/05/N/NZ7/00 664**Wpływ paroksetyny i risperidonu na heterodimeryzację receptorów dopaminowych D2 oraz serotoninowych z grupy 5-HT1 w kontekście terapii zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych**

Kierownik grantu: dr Magdalena Kolasa

Wykonano oznaczenie poziomu ekspresji receptora 5-HT1A na poziomie mRNA i białka po wielokrotnych i pojedynczych podaniach paroksetyny, risperidonu oraz obu leków łącznie. Wielokrotne podania paroksetyny spowodowały nieznaczny wzrost ekspresji mRNA dla receptora 5-HT1A oraz wzrost wiązania [3H]8-OH-DPAT w obszarze CA1 hipokampa u myszy. W celu określenia ścieżek wewnątrzkomórkowego przekazu sygnału modulowanych przez paroksetynę wykonano oznaczenie aktywacji 45 czynników transkrypcyjnych, związanych z różnymi ścieżkami przekazywania wewnątrzkomórkowego przy użyciu genów reporterowych i pomiaru aktywności lucyferazy. W komórkach CHO-K1

po podaniu paroksetyny (10^{-6} M) zaobserwowano wzrost aktywności czynników transkrypcyjnych: MTF1, SRE i RARE oraz spadek aktywności czynników transkrypcyjnych: AARE, EGR1, GRE, Myc, RBP-Jk, NFkB, Pax6, FOXO, NFAT, PPAR, PR, Sox2, Sp1, STAT3, SMAD i VDR. Z kolei w komórkach z koekspresją receptorów dopaminowego D2 i serotoninowego 5-HT1A po podaniu paroksetyny zaobserwowano wzrost aktywności czynników GRE, NFkB i NFAT, co może wskazywać na istnienie innej ścieżki przekazu sygnału przez heterodimery 5-HT1A/D2 niż przez pojedyncze receptory. W dalszych etapach badań sprawdzono, na jakim typie komórek występują heterodimery badanych receptorów. W tym celu wykorzystano hodowle pierwotne komórek wyizolowanych z kory przedczołowej myszy. Metodę PLA połączono z jednoczesnym barwieniem immunohistochemicznym z wykorzystaniem markerów dla neuronów (NeuN) i astrocytów (GFAP), co pozwoliło stwierdzić, że heterodimery D2/5-HT1A występują zarówno na neuronach jak i na astrocytach. W badaniach prowadzonych na hodowli pierwotnej po podaniach pojedynczych paroksetyny zaobserwowano spadek poziomu heterodimerizacji 5-HT1A/D2.

Grant NCN PRELUDIUM nr 2012/07/N/NZ4/02 658

Wpływ wzbogaconego środowiska na procesy epigenetyczne w neurorozwojowym modelu schizofrenii

Kierownik grantu: dr Ewelina Bator

Analizowano wpływ wzbogaconego środowiska na deficyty behawioralne wywołane prenatalnym podaniem MAM. Mierzono sprawność procesu sensorymotorycznego bramkowania w teście *acoustic startle response*, oceniano również zachowania społeczne w teście interakcji socjalnych oraz dodatkowo funkcje poznawcze w teście rozpoznawania nowego obiektu. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że prenatalne podanie MAM powoduje u zwierząt dorosłych deficyty sensorymotorycznego bramkowania, a ekspozycja na wzbogacone środowisko zarówno w okresie adolescencji, jak i wczesnej dorosłości blokuje wystąpienie deficytów sensorymotorycznego bramkowania u tych zwierząt. W teście interakcji socjalnych u zwierząt prenatalnie traktowanych MAM wykazano deficyty socjalne już w okresie późnej adolescencji (P50-P55) utrzymujące się w dorosłości. Ekspozycja zwierząt na wzbogacone środowisko w okresie wczesnej adolescencji hamowała deficyty interakcji socjalnych u zwierząt dorosłych. Jednakże wprowadzenie wzbogaconego środowiska w okresie wczesnej dorosłości nie wpływało na wywołane prenatalnym podaniem MAM deficyty socjalne u dorosłych szczurów. W teście rozpoznawania nowego obiektu stwierdzono obniżony współczynnik preferencji nowego obiektu u zwierząt dorosłych pre-

natalnie traktowanych MAM w stosunku do zwierząt kontrolnych. Ekspozycja na wzbogacone środowisko we wczesnej adolescencji powodowała odwrócenie tego efektu, tym samym poprawiając funkcjonowanie funkcji kognitywnych. Uzyskane wyniki badań wskazują, że ekspozycja na wzbogacone środowisko w okresie wczesnej adolescencji może zapobiegać rozwojowi zaburzeń charakterystycznych dla schizofrenii.

Grant NCN OPUS nr 2012/07/B/NZ4/01 811

Badanie wpływu leków przeciwdepresyjnych na poziom neurotrofin w surowicy i mózgu szczura w mechanizmie zależnej od czasu sensytyzacji

Kierownik grantu: dr Maciej Kuśmider

Wykonano eksperymenty na zwierzętach otrzymujących imipraminę (IMI, 10 mg/kg) lub citalopram (CIT, 10 mg/kg) przez 21 dni oraz IMI 1× lub CIT 1x, u których następnie odstawiono lek na okres 20 dni. Na tkance mózgowej oznaczono poziom ekspresji mRNA dla BDNF, Trk β , NT3 oraz TrkC. Istotnie statystyczne zmiany zaobserwowano w ekspresji genu dla BDNF w zwoju zębatym hipokampa (grzbietowym oraz brzuszny). Zaobserwowano znamienne statystycznie spadki poziomu ekspresji genu dla BDNF w grupie otrzymującej imipraminę 1× oraz 21 dni. Podobny charakter zmian zaobserwowano w grupach zwierząt, u których zarówno po podaniu chronicznym, jak i jednokrotnym odstawiono na 21 dni. Wynik ten potwierdza obserwowane już wcześniej zjawisko zależnej od czasu sensytyzacji. Ponadto zaobserwowano znamienne statystycznie spadki ekspresji NT3 w obszarze CA1 hipokampa po wielokrotnych podaniach IMI. Zmiany w ekspresji genu dla TrkC zaobserwowano po podaniu jednokrotnym IMI w obszarze CA1, CA2 oraz CA3 hipokampa oraz znamienne statystycznie spadki ekspresji tego genu w ww. strukturach po 7 dniach odstawienia od leku.

Wykonano oznaczenia poziomu BDNF w surowicy tych zwierząt przy wykorzystaniu zestawów ELISA. Analiza wyników nie wykazała statystycznie znamiennych zmian.

Oznaczono rzeczywiste wysycenie receptorów dla neurotrofin (Trk β i p75) czynnikiem BDNF przy użyciu techniki ligacji zbliżeniowej (ang. *Proximity Ligation Assay*, PLA). Zaobserwowano istotny statystycznie wzrost oddziaływania BDNF i receptora Trk β w grupie otrzymującej wielokrotnie IMI w korze obręczy. Obecnie trwają prace nad analizą oznaczeń po podaniach CIT.

GRANT NCN OPUS nr 2015/17/B/NZ4/02 621

Zmiany w neurogenезie w okresie odstawienia samopodawania nikotyny u szczurów – rola receptorów serotoninowych (5-HT)_{2C}

Kierownik grantu: dr Magdalena Zaniewska

Celem projektu jest zbadanie, czy substancje pobudzające receptory serotoninowe (5-HT)_{2C} w czasie odstawienia samopodawania nikotyny modulują charakterystyczne dla tego okresu objawy depresji i nawrót zachowań poszukiwawczych oraz zmieniają proces tworzenia się nowych neuronów w hipokampie u dorosłych szczurów. U szczurów samopodających nikotynę obserwowano wydłużenie czasu bezruchu w teście wymuszonego pływania w 1., 3. oraz 14. dniu odstawienia nikotyny, przy czym maksymalny efekt wystąpił w 3. dniu odstawienia. Agonista receptorów 5-HT_{2C}, Ro 60–0175 (3 mg/kg), podawany w 3. dniu odstawienia nikotyny skrócił wydłużony odstawieniem nikotyny czas bezruchu szczurów. W kolejnych doświadczeniach generowano grupy zwierząt w procedurze samopodawania nikotyny oraz odpowiednie grupy kontrolne, biernie otrzymujące sól fizjologiczną. Zwierzętom tym, bezpośrednio po ostatniej sesji samopodawania, podano 5-bromo-2'-deoksyurydynę (BrdU) – marker proliferujących komórek, a następnie odpowiednie grupy zwierząt dekapitowano w 1., 3. oraz w 14. dniu odstawienia nikotyny. Trwają analizy stereologiczne skrawków mózgowych, które mają określić poziom neurogenезy w hipokampie w poszczególnych dniach odstawienia nikotyny.

Grant NCN PRELUDIUM nr 2013/09/N/NZ7/02 143

Leki przeciwdepresyjne jako substancje zwiększające aktywność risperidonu, atypowego leku przeciwpsychotycznego, w modelach zwierzęcych

Kierownik grantu: dr inż. Katarzyna Kamińska

Temat zadania badawczego: Badanie uwalniania neuroprzekazników w korze czołowej szczura metodą mikrodializy u swobodnie poruszających się zwierząt

Badania kliniczne sugerują, że leki przeciwdepresyjne (np. mirtazapina lub escitalopram) dodane do terapii risperidonem mogą stanowić nową strategię leczenia chronicznej schizofrenii, zwłaszcza jej negatywnych objawów, a także zaburzeń poznawczych, które towarzyszą temu schorzeniu. Risperidon podany łącznie z mirtazapiną i escitalopram w dawkach jednorazowych zwiększał uwalnianie dopaminy (DA) i serotoniny (5-HT) w korze czołowej szczura silniej niż

każdy z leków podany oddzielnie. Celem obecnych badań była ocena wpływu łącznych iniekcji risperidonu z mirtazapiną i escitalopramem w dawkach wielokrotnych na pozakomórkowy poziom DA i 5-HT w korze czołowej szczura. Poziom neuroprzebieżników badany był za pomocą mikrodializy u swobodnie poruszających się szczurów. Stwierdzono, że risperidon w dawce 0,2 mg/kg podawany przez 14 dni zwiększał pozakomórkowy poziom DA, ale nie wpływał na poziom 5-HT. Escitalopram w dawkach wielokrotnych 5 mg/kg zwiększał pozakomórkowy poziom 5-HT, ale nie zwiększał poziomu DA. Mirtazapina w dawkach 10 mg/kg stosunkowo słabo podnosiła poziom DA i 5-HT. Łączne podanie risperidonu i escitalopramu lub risperidonu i mirtazapiny nie nasiliło efektu leków podanych oddzielnie. Uzyskane wyniki sugerują, że efekt zwiększania uwalniania DA i 5-HT obserwowany po jednorazowych łącznych dawkach leków w stosunku do ich podań oddzielnych nie manifestuje się, gdy te związki były podawane wielokrotnie. Badania te budzą wątpliwość w powodzenie tej strategii leczenia schizofrenii.

Grant NCN PRELUDIUM nr 2013/11/N/NZ7/00740

Wpływ kofeiny na neurotoksyczność metamfetaminy i 3,4-metylenodioksymetamfetaminy w mózgu myszy

Kierownik grantu: mgr Anna Górńska

Temat zadania badawczego: Wpływ kofeiny na gęstość transporterów błonowych dla dopaminy (DAT) i serotoniny (SERT) w prądkowiu myszy po jednorazowych i chronicznych podaniach MDMA i metamfetaminy

Na tym etapie projektu badano wpływ chronicznego podawania MDMA i metamfetaminy (MET) oraz połączeń obu pochodnych amfetaminy z kofeiną (KOF) na gęstość transporterów dla dopaminy (DAT) i serotoniny (SERT) jako markerów zakończeń nerwowych w prądkowiu i korze czołowej mózgu myszy. Zwierzęta otrzymywały substancje psychoaktywne w ciągu dwóch dni w modelu „binge” w dawkach odpowiednio 4×10 mg/kg/dzień (MDMA) i 3×5 mg/kg/dzień (MET) oraz 2×5 mg/kg/dzień (KOF), po czym otrzymywały przez kolejne 5 dni KOF w dawce 10 mg/kg/dzień. Ten cykl podań powtarzano jeszcze dwukrotnie. Następnie zwierzęta uśmiercano, dokonywano perfuzji mózgu oraz wykonano oznaczenie gęstości DAT i SERT metodą histochemiczną. Stwierdzono, że MDMA i MET zmniejszyły gęstość DAT i SERT w obu strukturach mózgu, a KOF nie miała wpływu na ten efekt. KOF podawana oddzielnie nie zmieniała gęstości obu transporterów. Wyniki te sugerują, że MDMA i MET spowodowały uszkodzenie zakończeń neuronów dopaminowych i serotoninowych w prądko-

wiu i korze czołowej mózgu myszy. KOF, mimo znaczącego efektu na uwalnianie DA i 5-HT wywołane chronicznym podaniem MDMA i MET, nie wpłynęła na uszkadzające działanie pochodnych amfetaminy.

Grant NCN PRELUDIUM nr 2015/17/N/NZ4/02 798

Rola systemu biogenezy microRNA w podatności i oporności na stres w zwierzęcym modelu depresji

Kierownik grantu: mgr Dariusz Żurawek

W trakcie realizacji projektu wykonano eksperyment behawioralny chronicznego łagodnego stresu przez okres 2 oraz 7 tygodni. Na podstawie analizy poziomu picia słodkiego roztworu sacharozy w obu punktach czasowych eksperymentu behawioralnego wyodrębniono grupę zwierząt wykazującą anhedonię oraz grupę zwierząt opornych na działanie stresu. Pobrano od zwierząt próbki osocza oraz struktury mózgowe do dalszych oznaczeń biochemicznych.

Grant NCN PRELUDIUM 9 nr 2015/17/N/NZ4/02 800

Wpływ wczesnego stresu postnatalnego (separacja od matki) i fluktuacji poziomu kortykosteronu w okresie adolescencji na procesy plastyczności i funkcje kory przedczołowej

Temat zadania badawczego: Badanie wpływu separacji od matki (MS) na objętość i morfologię kory przedczołowej (mPFC) samców w okresie adolescencji

Kierownik grantu: mgr Iwona Majcher-Maślanka

Wczesny stres został zidentyfikowany jako czynnik zwiększający ryzyko wystąpienia zaburzeń lękowych, zaburzeń nastroju, zaburzeń zachowania i uzależnień. Co więcej, wczesny stres jest związany z wcześniejszym pojawieniem się pierwszych objawów psychopatologii. Kora przedczołowa jest strukturą silnie zaangażowaną w patofizjologię wymienionych zaburzeń związanych ze stresem oraz wykazuje wydłużoną trajektorię rozwoju. Czyni ją to szczególnie podatną na wpływ wczesnego stresu.

W ramach projektu zbadano wpływ wczesnego stresu na cytoarchitekturę kory przedczołowej (mPFC) samców szczura w okresie adolescencji (od P35 do P42). Modelem wczesnego stresu w prowadzonych eksperymentach była codzienna trzygodzinna separacja młodych od matki przeprowadzana w dwóch pierwszych tygodniach życia. Wykorzystując techniki histologiczne oraz immunohistochemiczne, oszacowano liczbę komórek nerwowych oraz glejowych w mPFC. Uzyskane wyniki pokazały, że wczesny stres prowadzi do zwiększenia

liczbę neuronów oraz komórek glejowych GFAP-pozytywnych. Zmiany te mogą być spowodowane zaburzeniami proliferacji bądź apoptozy. Badania techniką RT-qPCR pokazały, że u zwierząt poddanych separacji dochodzi do obniżenia ekspresji mRNA genów proapoptotycznych (kaspazy 9 i bak1) oraz nasilenia ekspresji mRNA genu antyapoptotycznego (bcl-2). Wyniki te potwierdzają wpływ osłabienia procesów neurorozwojowej apoptozy na zmiany ilościowe komórek w mPFC. Otrzymane rezultaty potwierdzają, że wczesny stres wpływa na dojrzewanie kory mPFC i w ten sposób może zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń.

Zakład Farmakologii Bólu

Kierownik Zakładu: dr hab. Joanna Mika, prof. IF PAN

Pracownicy naukowi: dr hab. Katarzyna Starowicz-Bubak – Kierownik Laboratorium Patofizjologii Bólu, prof. dr hab. Barbara Przewłocka, dr Ewelina Rojewska (grant), mgr Agnieszka Pająk (grant, do 31.07.2016)

Pracownicy inżynieryjno-techniczni: mgr Magdalena Kostrzewa (grant), mgr Wioletta Makuch, mgr Dominika Piłat

Doktoranci: mgr Agnieszka Jurga, mgr Klaudia Kwiatkowski, mgr Natalia Małek, mgr Anna Piotrowska-Murzyn, mgr Joanna Starnowska, mgr Magdalena Żychowska, mgr inż. Katarzyna Popiołek-Barczyk

Pomoc laboratoryjna: Agnieszka Młynarczyk

NAJWAŻNIEJSZE OSIĄGNIĘCIA BADAWCZE W 2016 ROKU

1. Osiągnięcie Zakładu Farmakologii Bólu – Wykazano, po raz pierwszy, ważną rolę interakcji XCL1/XCR1 na poziomie rdzenia kręgowego w rozwoju neuropatii cukrzycowej. Udowodniono, że podanie XCL1 zdrowym zwierzętom wywołuje rozwój symptomów bólowych, a neutralizacja XCL1 łagodzi alodynię/hiperalgezę oraz zapobiega aktywacji mikrogleju w neuropatii cukrzycowej. Ponadto dostarczono dowodów, że minocyklina obniżając poziom XCL1/XCR1, łagodzi ból w modelu neuropatii cukrzycowej.

2. Osiągnięcie Laboratorium Patofizjologii Bólu – Przeprowadzono badania interakcji endogennych układów: kanabinoidowego i waniloidowego, kontrolujących przekąźnictwo nocyceptywne. Udowodniono, że efekt przeciwbólowy AA-5-HT był zależny od receptora CB2, który znajduje się na komórkach mikroglejowych odpowiedzialnych za odpowiedź zapalną w ośrodkowym układzie nerwowym.

DZIAŁALNOŚĆ STATUTOWA

Wpływ farmakologicznej modulacji aktywności systemów probólowych na rozwój bólu neuropatycznego oraz efektywność leków przeciwbólowych – próby eksperymentalnej terapii

Celem badań, których wyniki przedstawiono w pracy „Bifunctional Peptide-Based Opioid Agonist-Nociceptin Antagonist Ligands for Dual Treatment of Acute and Neuropathic Pain”, było określenie działania przeciwbólowego nowo zsyntetyzowanych związków-hybryd w dwóch mysich modelach neuropatii: po luźnym jednostronnym podwiązaniu nerwu kulszowego (CCI) oraz cukrzykowej po podaniu streptozotocyny (STZ). Związki zostały zsyntetyzowane przez zespół badawczy Zakładu Chemii Organicznej Wydziału Chemii i Nauk Bioinżynieryjnych Uniwersytetu Vrije w Brukseli. Innowacyjność badanych związków polega na połączeniu w cząsteczce leku dwóch aktywnych farmakofor: ligandu dla receptora nocyceptynowego oraz agonisty receptorów opioidowych. Ideą takiej konstrukcji związku jest jednoczesny wpływ na aktywność endogennego przeciwbólowego systemu opioidowego oraz systemu nocyceptynowego, który może wykazywać działanie probólowe w przewlekłych stanach bólowych, w tym w neuropatii. Do oceny skuteczności analgetycznej związków wykorzystano testy behawioralne: von Freya oraz zimnej płytki. Pomiary przeprowadzono w trzech punktach czasowych (30, 90 i 180 min) po nardzeniowym podaniu związków. Ogółem przetestowano cztery związki-hybrydy i dwa związki macierzyste (zawierające tylko jedną z dwóch aktywnych farmakofor). Grupy kontrolne stanowiły zwierzęta otrzymujące morfinę oraz wodę do iniekcji. Dzięki eksperymentom wybrano związek-hybrydę o najwyższej i najdłużej utrzymującej się skuteczności analgetycznej, występującej w dwóch modelach bólu neuropatycznego w obu testach behawioralnych, co oznacza, że związek ten wpływa na dwa objawy neuropatii: alodynię i hiperalgezę. Związek ten jest skuteczny w niskich dawkach ($ED_{50} = 0,003$ nmol w teście von Freya i $0,004$ nmol w teście zimnej płytki).

ZADANIA BADAWCZE ZREALIZOWANE PRZEZ MŁODYCH NAUKOWCÓW

a) **Neuronalne i nieneuronalne mechanizmy toksyny botulinowej A w rozwoju bólu neuropatycznego – badania *in vivo* i *in vitro*** (dr Ewelina Rojewska, dr inż. Katarzyna Popiołek-Barczyk, mgr Magdalena Żychowska, mgr Agnieszka Jurga, mgr Anna Piotrowska)

Ostatnie badania kliniczne oraz doświadczalne pokazują, że zmiany ekspresji i funkcji SNAP-25 mogą się bezpośrednio przyczyniać do zaburzeń w ośrodkowym układzie nerwowym. SNAP-25 jest wielofunkcyjnym białkiem synaptycznym, które odgrywa istotną rolę w uwalnianiu neuroprzekazników poprzez tworzenie kompleksu SNARE i modulację dynamiki zmian poziomu wapnia. Z naszych badań wynika, że w trakcie rozwoju bólu neuropatycznego nasila się biosynteza SNAP-25 na poziomie rdzenia kręgowego i DRG. Badania realizowane w ramach dotacji celowej na hodowlach komórkowych potwierdziły, że źródłem komórkowym dla SNAP-25 są astrocyty. Natomiast komórki mikrogleju nie posiadają SNAP-25, ale, co ważne, posiadają SNAP-23. Ostatnie dane literaturowe wskazują na interakcję ścieżki sygnałowej TLR2-Myd88 w modulacji SNAP23 w komórkach prezentujących antygen (APC). A nasze badania *in vitro* potwierdzają ich współdziałanie w komórkach mikrogleju, jako odpowiednik APC w ośrodkowym układzie nerwowym. Toksyna botulinowa A obniża poziom aktywacji mikrogleju w modelu bólu neuropatycznego. Wyniki naszych badań *in vitro* wskazują, że prawdopodobnie toksyna botulinowa A wpływa na poziom SNAP-23 w aktywowanych na poziomie rdzenia kręgowego komórkach mikrogleju, co jednak wymaga dalszych badań.

b) Badania nad efektywnością przeciwbólową nowych związków hybrydowych (agonista opioidowo-nocyceptynowy) w neuropatii (dr Ewelina Rowejska, mgr Anna Piotrowska, mgr Joanna Starnowska)

Właściwości przeciwbólowe związku-hybrydy wiążącego się do receptorów opioidowych i nocyceptynowych, H-Dmt-D-Arg-Aba- β -Ala-Arg-Tyr-Tyr-Arg-Ile-Lys-NH₂ (KGNOP1), przebadano u szczurów kontrolnych oraz po luźnym jednostronnym podwiązaniu nerwu kulszowego (CCI). Za pomocą testu odsuwania ogona wykazano, że podana nardzeniowo hybryda powoduje silny efekt analgetyczny u zwierząt kontrolnych. W badaniach na szczurach neuropatycznych hybryda KGNOP1 efektywnie podniosła próg reakcji w testach von Freya i zimnej płytki, służących do oceny objawów neuropatii po uszkodzeniu nerwu. W paradygmacie powtarzanych podań wykazano, że hybryda dłużej niż morfina zachowuje skuteczność analgetyczną w teście zimnej płytki (do siódmego dnia) oraz jest efektywna u zwierząt z rozwiniętą tolerancją na efekt przeciwbólowy morfiny.

c) Ból w chorobie zwyrodnieniowej stawów: receptorowy czy neuropatyczny? (mgr Agnieszka Pająk, mgr Magdalena Kostrzewa, mgr Natalia Małek)

Wyniki odnoszą się do mechanizmu powstawania przewlekłego bólu w przebiegu osteoartrozy. Skorelowano rozwój symptomów bólowych z ekspresją czynników odpowiedzialnych za nieprawidłową aktywację komórek nerwowych

w drogach bólowych. Zaobserwowano rozwój nadwrażliwości drugorzędowej na bodziec mechaniczny. Wyniki wykazały, że za rozwój ośrodkowego uwrażliwienia odpowiadają najprawdopodobniej bodźce przekazywane przez DRG L3 (aktywacja BK1, CB2, CGRP, NGF IL1 β) i DRG L5 (aktywacja NPY, IL1 β CGRP). W lędźwiowym odcinku rdzenia kręgowego rozwój wtórnej nadwrażliwości skorelowany był ze zwiększoną ekspresją TAC1, BDNF oraz NPY. Badania dostarczyły danych na temat nieprawidłowej aktywacji wstępujących dróg bólowych, które odpowiadają za rozwój cech bólu neuropatycznego w przebiegu osteoartrozy.

GRANTY

Grant NCN MAESTRO nr 2012/06/A/NZ4/00 028

Aktywacja mechanizmów probólowych w endogennych systemach opioidowych jako ważny element rozwoju bólu neuropatycznego – mechanizmy i punkty uchwytu dla nowych terapii

Kierownik grantu: prof. Barbara Przewłocka

Głównym celem projektu jest zaproponowanie nowego potencjalnego leku przeciwbólowego w oparciu o wyselekcjonowanie endogennych peptydów/systemów pro- i antynocyceptywnych, które ulegają aktywacji po uszkodzeniu układu nerwowego. W okresie sprawozdawczym zbadano wpływ uszkodzenia nerwu kulszowego (model CCI) u szczura i/lub myszy na zmiany poziomu mRNA peptydów opioidowych i ich receptorów w rdzeniu kręgowym i we wzgórzu, a w trakcie są badania zmian w probólowym systemie substancja P/receptor NK1. Analizy prowadzone były w 1., 14. oraz 28. dniu po wywołaniu uszkodzenia i wykazały zależny od czasu rozwój symptomów charakterystycznych dla bólu neuropatycznego: alodynii i hiperalgezji. Badania wykazały też wzrost poziomu mRNA proenkefaliny i prodynorfiny w rdzeniu kręgowym po stronie uszkodzenia w dniu 14., natomiast we wzgórzu zmian w poziomie badanych prohormonów nie zaobserwowano. Spadki ekspresji receptorów opioidowych MOP, DOP i KOP wystąpiły po stronie uszkodzenia oraz we wzgórzu po stronie przeciwnej – podobne zmiany stwierdzono w wiązaniu GTPgammaS (wykonanym w ramach współpracy polsko-węgierskiej) po podaniu ligandów receptorów opioidowych w 14. dniu po uszkodzeniu. Zestawienie zmian w pro- i przeciwbólowych systemach peptydowych pozwoli na wybór odpowiednich agonistów systemów przeciwbólowych i antagonistów systemów probólowych do zaprojektowania związku hybrydowego o właściwościach skutecznego leku przeciwbólowego w bólu przewlekłym.

Grant NCN HARMONIA nr 2013/10/M/NZ4/00 261
Neuronalne i nieneuronalne mechanizmy toksyny botulinowej
A w rozwoju bólu neuropatycznego – badania behawioralne
i biochemiczne

Kierownik grantu: dr hab. Joanna Mika, prof. IF PAN

Celem naszych badań jest poszukiwanie nowych punktów uchwytu dla terapii bólu neuropatycznego, ponieważ dostępna farmakoterapia wciąż nie jest wystarczająco skuteczna. W świetle ostatnich badań wydaje się, że istotną rolę w rozwoju neuropatii odgrywa chemokina CCL2. Nasze wyniki wskazują, że po operacji uszkodzenia nerwu kulszowego (CCI) u szczurów rozwijają się symptomy bólu neuropatycznego, którym towarzyszy wzrost poziomu mRNA i białka CCL2 i jej receptora CCR2 oraz aktywacja mikrogleju i astrocytów w rdzeniu kręgowym. Ponadto wykazaliśmy, że wielokrotne dootrzewnowe podania minocykliny istotnie obniżają zarówno symptomy bólu neuropatycznego, jak i poziom CCL2/CCR2 w rdzeniu kręgowym. Co ciekawe, zaobserwowaliśmy również, że RS504 393 (antagonista CCR2) silnie zapobiega rozwojowi mechanicznej alodynii i termicznej hiperalgezji u szczurów 7 dni po CCI. W badaniach *in vitro*, w pierwotnych hodowlach mikrogleju, dowiedliśmy, że poziom mRNA/białka CCL2/CCR2 był istotnie wyższy po stymulacji lipopolisacharydem (LPS), natomiast minocyklina zapobiega tym zmianom. W hodowlach pierwotnych astrocytów stymulowanych przez LPS zaobserwowaliśmy wzrost ekspresji CCL2, któremu również zapobiegło wcześniejsze podanie minocykliny. Wyniki uzyskane w powyższych eksperymentach dostarczyły nowych dowodów na kluczową rolę CCL2/CCR2 w mechanizmie bólu neuropatycznego i sugerują, że CCR2 zlokalizowany na powierzchni mikrogleju jest nowym, ciekawym punktem uchwytu dla farmakologicznej modulacji bólu neuropatycznego

Grant NCN OPUS 7 nr 2014/13/B/NZ7/02 311
Rola obwodowych receptorów kanabinoidowych CB2 w terapii choroby
zwyrodnieniowej stawów

Kierownik grantu: dr hab. Katarzyna Starowicz-Bubak

Dokonano charakterystyki rozwoju symptomów bólowych związanych z osteoartrozą (OA) w przebiegu czasowym. Model MIA charakteryzuje się dwufazowym rozwojem odpowiedzi bólowej, ze wskazaniem, iż druga faza jest fazą degeneracyjną (w oparciu o wcześniejsze wyniki XMT oraz Western blot). Scharakteryzowanie bólu związanego z OA w modelu MIA po podaniu 1 mg pozwoliło na dobranie schematu dostawowych podań JWH-133. Podania rozpo-

często w momencie ustabilizowanego bólu związanego z degeneracją chrząstki stawowej (dzień 14.). JWH-133 (100 ng, *i.a.*) znosił częściowo nadwrażliwość uszkodzonego stawu kolanowego na nacisk, co może sugerować jego ochronne działanie na chrząstkę stawową *in vivo*. Ponadto z zastosowaniem metody mikromacierzy DNA (Affymetrix Rat Gene ST 2.1) określono przebieg czasowy (dzień 0., 2., 10., 21. i 28.) zmian ekspresji genów (ponad 40 tys. transkryptów) w krwi obwodowej w szczurzym modelu choroby zwyrodnieniowej stawów. Badania wskazały na występowanie trzech głównych wzorów regulacji ekspresji genów. Za pomocą metod bioinformatycznych opracowano wielogenową sygnaturę transkrypcyjną powiązaną z rozwojem OA w modelu MIA. Obraz ekspresji zidentyfikowanego zestawu potencjalnych biomarkerów został dodatkowo sprawdzony w wynikach profilowania genów we krwi pacjentów chorujących na osteoartrozę.

Grant NCN SONATA BIS nr 2012/07/E/NZ7/01 269

Poszukiwanie farmakoterapii choroby zwyrodnieniowej stawów (OA): receptory TRPV1 i CB1 i ich endogenne ligandy jako nowe cele interwencji farmakologicznej

Kierownik granu: dr hab. Katarzyna Starowicz-Bubak

Badania dostarczyły kompleksowych danych na temat ekspresji enzymu FAAH (hydrolaza amidów kwasów tłuszczowych, enzym rozkładający anandamid) i jego kolokalizacji z receptorem TRPV1, jak również z receptorem CB1 w zwojach korzeni grzbietowych (DRG) w zwierzęcym modelu osteoartretyzmu (model MIA). Wyniki wskazują na większe zaangażowanie receptora TRPV1 niż receptora CB1 w procesie adaptacji do przewlekłej stymulacji nocyceptywnej, jaka ma miejsce w późniejszym (dzień 21.) stadium choroby. Co więcej, wykazaliśmy zmiany w ilości neuronów TRPV1-pozytywnych, FAAH-pozytywnych oraz podwójnie pozytywnych w zależności od lokalizacji DRG (na poziomie L3-L5). Najbardziej znaczącą zmianą, jaką obserwowaliśmy, był wzrost kolokalizacji receptora TRPV1 i enzymu FAAH po stronie ipsilateralnej na poziomie L3 DRG. Powyższe wyniki nie tylko potwierdzają zasadność użycia związków o podwójnym działaniu (tu: jednoczesna inhibicja FAAH i blokowanie receptora TRPV1 za pomocą związku OMDM-198), ale także sugerują nowe miejsca dla farmakologicznej modulacji sygnału bólowego, ukierunkowanej na odpowiednie unerwienie segmentalne. Wyniki badań pozwalają połączyć obszar oddziaływania (na poziomie L3 DRG) z konkretnym objawem chorobowym (dysfunkcja stawu kolanowego).

Grant SONATA 9 nr 2015/17/D/NZ4/02 284**Rola szlaku kinureninowego w bólu neuropatycznym w kontekście innowacyjnego podejścia terapeutycznego**

Kierownik grantu: dr Ewelina Rojewska

Celem projektu jest zbadanie wpływu uszkodzenia inicjującego ból neuropatyczny na zmiany w aktywności enzymów i produktów szlaku kinureninowego. Jak wskazują nasze wcześniejsze badania, aktywność jednego z enzymów tego szlaku – Kmo – ulega nasileniu w bólu neuropatycznym. Wydaje się, że enzymy modulujące funkcjonowanie szlaku kynureninowego mogą w istotny sposób wpływać na procesy nocycepcji. Wiodącym założeniem tej hipotezy jest uznanie, że zahamowanie aktywności enzymów ścieżki neurotoksycznej szlaku może mieć właściwości neuroprotektoryjne i być jednym ze sposobów ochrony neuronów przed uszkodzeniami. Jak pokazują badania, zastosowanie inhibitorów enzymu Kmo – Ro 61–6048 oraz JM6 – zmniejsza symptomy bólu neuropatycznego. Pobrano również tkankę po wielokrotnych podaniach JM6 w celu analizy wpływu podań inhibitora na zmiany czynników ulegających zmianie w neuropatii. Wydaje się, że wzmocnienie ścieżki neuroprotektoryjnej poprzez zwiększenie ilości wydzielanego kwasu kinureninowego może wywoływać efekty przeciwbólowe. Wyniki analiz qRT-PCR wykazały, że w różnych czasach po uszkodzeniu nerwu kulszowego rośnie poziom mRNA enzymów szlaku kinureninowego, takich jak: *Kat2*, *Ido2*, *Haoa*, *Qprt* w rdzeniu kręgowym lub/i DRG. W kolejnym etapie planujemy zbadanie poziomu białka tych enzymów. Uzyskane wyniki pozwolą na poznanie zmian szerokiego spektrum metabolitów tryptofanu należących do szlaku kinureninowego oraz pozwolą na poszukiwanie narzędzi farmakologicznych skutecznie modulujących symptomy bólu neuropatycznego.

Grant NCN PRELUDIUM nr 2012/07/N/NZ3/00 379**Zbadanie znaczenia szlaków wewnątrzkomórkowych w działaniu opioidów w komórkach mikrogleju in vitro**

Kierownik grantu: dr inż. Katarzyna Popiołek-Barczyk

Zostały przeprowadzone badania dotyczące wpływu bifaliny na hodowle pierwotne szczurzego mikrogleju w stanie spoczynku oraz po stymulacji lipopolisacharydem (LPS). Bifalina obniżała fosforylację NF- κ B, I κ B i p38MAPK (1h) oraz zmniejszała poziom iNOS, IL-1 β , IL-18 (24h) w komórkach aktywowanych LPS (metoda Western blot). Efekty te były odwracane przez wcześniejszą stymulację komórek naloksonem (NLX). Bifalina obniżała również fosforylację czynnika

STAT3 i ERK1/2 oraz poziom białka dla SOCS3, IL-6, IL-10 i TNF α , co było niezależne od udziału receptorów opioidowych, ponieważ efekty te nie były odwracane przez wcześniejszą stymulację komórek NLX. Nie zaobserwowano wpływu bifaliny na poziom IFN γ i TIMP1, zarówno w stanie spoczynku, jak i po 24 godz. stymulacji LPS. Bifalina nie wpływała również na żywotność komórek mikrogleju w stanie spoczynku i po stymulacji LPS (test MTT), hamowała natomiast podniesiony po LPS poziom tlenu azotu (test Griessa).

Grant NCN PRELUDIUM nr 2012/05/N/NZ4/02 416

Określenie roli i próba modulacji zmienionych cukrzycą czynników immunologicznych – ich znaczenie dla działania opioidowych leków przeciwbólowych

Kierownik grantu: mgr Magdalena Żychowska

Doświadczenia wykonywano na mysim modelu neuropatii cukrzycowej, który uzyskuje się poprzez jednorazowe dootrzewnowe podanie streptozotocyny (STZ; 200 mg/kg). Rozwój symptomów bólowych obserwowany w tym modelu był odwracany poprzez wielokrotne dootrzewnowe podania insuliny (10 dni podań od dnia 14 od podania STZ), co korelowało z obniżeniem poziomu glukozy we krwi. Analiza biochemiczna wykazała, iż poziom chemokiny CCL3 nie ulegał zmianie, a ekspresja CCL2 oraz CCL9 była znacząco niższa w dniu 24. od podania STZ. Podania insuliny nie wpłynęły na poziom ww. chemokin. Ponadto ekspresja receptorów chemokinowych CCR1 oraz CCR5 w grupie z rozwiniętą neuropatią cukrzycową również była niższa, natomiast podania insuliny podnosiły poziom receptora CCR1, nie wpływając jednocześnie na ekspresję CCR5.

Zakład Fitochemii

Kierownik Zakładu: dr hab. Anna Stojakowska, prof. IF PAN

Pracownicy naukowi: dr Janusz Malarz, dr Klaudia Michalska

Pracownik inżynierjno-techniczny: mgr Katarzyna Pieron

Pomoc laboratoryjna: Krystyna Kowalczyk

Doktorantka: mgr Natalia Kłeczek

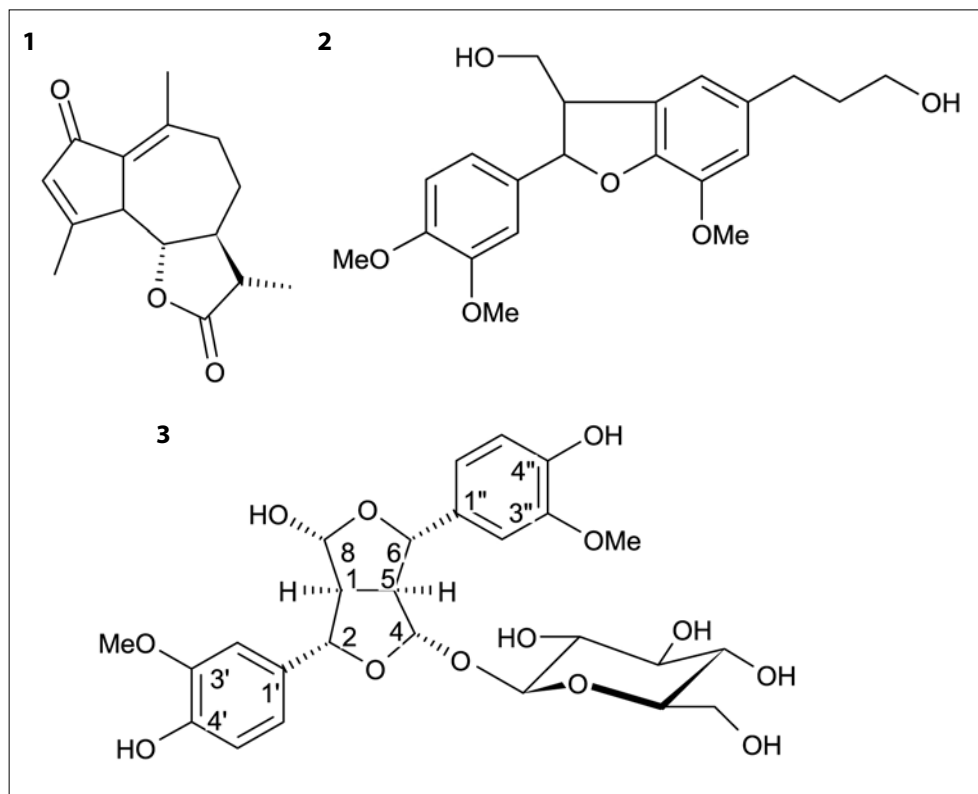
NAJWAŻNIEJSZE OSIĄGNIĘCIE BADAWCZE W 2016 ROKU

Opracowanie fitochemiczne dwóch niezbadanych wcześniej bliskowschodnich gatunków sałat i wykazanie, że *Lactuca orientalis* (Boiss.) Boiss. jest bogatym źródłem biologicznie aktywnych neolignanów.

DZIAŁALNOŚĆ STATUTOWA

Metabolity wtórne cykoriowatych: poszukiwanie związków biologicznie aktywnych w niezbadanych dotąd gatunkach – *Lactuca orientalis* (Boiss.) Boiss. i *Lactuca undulata* Ledeb

Lactuca orientalis (Boiss.) Boiss. (basionym: *Phaenopus orientalis* Boiss.) należy do sekcji *Phaenixopus* w obrębie rodzaju *Lactuca*. Jest rośliną wieloletnią, przyziemno-pączkową, niezbadaną wcześniej fitochemicznie. W stanie naturalnym występuje jako jedna z krzewinek porastających skaliste rejony obszaru śródziemnomorskiego i irano-turańskiego, aż po Tybet. Gatunek ten należy do trzeciorzędowej puli genowej sałaty siewnej (*L. sativa*) i jest spożywany oraz stosowany w celach leczniczych w Jordanii i krajach sąsiednich. Przeprowadzona przez nas analiza wykazała, że części nadziemne *L. orientalis* zawierają podobną



ilość związków fenolowych jak bulwy *L. tuberosa*, a ich głównym metabolitem o aktywności antyoksydacyjnej jest kwas cykoriowy. Roślina nie syntetyzuje pochodnych laktucyny. Jedynym wyizolowanym przez nas laktonem seskwiterpenowym była leukodyna (1) – inhibitor białka Nrf2. Zarówno pędy, jak i korzenie *L. orientalis* okazały się bogatym źródłem neolignanów, pochodnych alkoholu dihydrodehydrodikoniferylowego, spośród których 3',4'-O-dimetylocedryzynę (2) i jej glukozydy po raz pierwszy wyizolowano z roślin rodzaju *Lactuca*. W częściach nadziemnych *L. orientalis* stwierdzono ponadto obecność adenozyzny, urydyny i dihydrokoniferyny.

Lactuca undulata Ledeb., należąca do sekcji *Micranthae* jednoroczna roślina zielna, w stanie naturalnym występuje we wschodniej części basenu Morza Śródziemnego, na Kaukazie i dalej na wschód w obrębie obszaru irańsko-turańskiego. Gatunek ten nie był wcześniej analizowany fitochemicznie. Z korzeni *L. undulata* uzyskanych z uprawy w Ogrodzie Roślin Leczniczych IF PAN wyodrębniono lignany typu furofuranu (w tym laktukazyd), oraz (3) nukleozydy – pochodne

adeniny i uracylu. Roślina nie akumuluje laktonów seskwiterpenowych typowych dla sałat z sekcji *Lactuca*.

I ZADANIA BADAWCZE ZREALIZOWANE PRZEZ MŁODYCH NAUKOWCÓW

Analiza związków aktywnych nadziemnych części sałaty szparagowej, odmiany uprawnej „Grüner Stern” (mgr Natalia Kłęczek, mgr Katarzyna Pieron, mgr Katarzyna Stec)

Sałata łodygowa (*Lactuca sativa* L. var. *angustana* L.H. Bailey), zwana także szparagową jest stosowana w Chinach jako warzywo i roślina lecznicza (wosun). Jej lokalne odmiany występowały w okolicach Krakowa pod nazwą głąbiki krakowskie.

Z wyciągu metanolowego z pędów sałaty szparagowej, stosując kolejno różne techniki chromatograficzne (CC, TLC, HPLC), wyizolowano: syringarezynol, kwasy protokatechowy i kawowy, luteolinę, izokwercytrynę, kwasy 3,5- i 4,5-dikawoilochinowy, dehydrowomifoliol, loliolid, womifoliol, rozeozyd, cichoriozyd B i dwa laktony, pochodne zaluzaniny C. Związki zidentyfikowano przez porównanie ich danych fizykochemicznych i spektralnych (UV, ¹H NMR) z uzyskanymi dla związków izolowanych przez nas wcześniej lub z danymi literaturowymi. Spośród wyizolowanych metabolitów tylko jeden – cichoriozyd B – był wcześniej wyodrębniony z sałaty szparagowej.

Ogród Roślin Leczniczych

Kierownik: mgr inż. Anna Sochacka-Obruśnik

Pracownicy ogrodu: mgr Katarzyna Stec, Józef Wójtowicz

Kolekcja ok. 300 gatunków roślin krajowych i obcego pochodzenia (uprawa polowa i szklarniowa); wydawanie indeksu nasion oraz międzynarodowa wymiana indeksów i nasion; przygotowywanie materiału roślinnego do badań fitochemicznych; próbne uprawy roślin.

Ogród Roślin Leczniczych IF PAN posiada kolekcję roślin krajowych i obcego pochodzenia, która jest bazą surowcową do badań fitochemicznych. Zbiory nasion są podstawą do wydawania *Index Seminum*, z przeznaczeniem do międzynarodowej wymiany z ogrodami botanicznymi oraz stanowią materiał wyjściowy do zakładania hodowli tkankowych roślin i doświadczeń z gatunkami rokującymi powodzenie w uprawie.

Z przeznaczeniem do badań fitochemicznych zebrano, a następnie wysuszone oraz sproszkowane, części nadziemne i korzenie następujących gatunków roślin z rodziny Asteraceae: *Xerolekia speciosissima* (L.) Anderb., *Lactuca hirsuta* Muhl. ex Nutt., *Tolpis barbata* (L.) Gaertn., *Vernonia calvoana* Hook.f. Z powyższych gatunków przygotowano okazy zielnikowe i dokumentację zdjęciową. W celu pozyskania większej ilości surowców do badań fitochemicznych podjęto próby uprawy: *Crepis albida* Vill., *Carpesium cernuum* L., *Taraxacum apenninum* (Ten.) DC., *Inula hirta* L. Są to rośliny w większości pochodzące ze stanu naturalnego. Wprowadzono do uprawy następujące gatunki roślin leczniczych: *Scrophularia nodosa* L., *Sideritis scardica* Griseb., *Parietaria officinalis* L., *Digitalis obscura* L., *Solanum dulcamara* L., *Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen,

W ramach międzynarodowej, bezdewizowej wymiany z ogrodami botanicznymi otrzymano 130 indeksów, zamówiono 185 próbek nasion z 43 ogrodów. Wysłano 852 próbki nasion do 98 ogrodów. *Index Seminum* 2016 oferuje nasiona z ok. 450 gatunków i odmian roślin, w tym 60 pozycji ze znanym pochodzeniem z natury. Posiadane przez nasz ogród rośliny reprezentują 73 rodziny botaniczne.

Zakład Fizjologii

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Grzegorz Hess

Pracownicy naukowi: prof. dr hab. Jan Bugajski, dr hab. Anna Gądek-Michalska, dr hab. Krzysztof Tokarski

Pracownik badawczo-techniczny: dr Bartosz Bobula

Pracownicy inżynieryjno-techniczni: dr Jadwiga Spyrka (na urlopie bezpłatnym), mgr Magdalena Kusek (od 1.12.2016), mgr Joanna Tadeusz

Doktoranci: mgr Magdalena Kusek, mgr Joanna Grażyna Sowa, mgr Joanna Ewa Sowa, mgr Marcin Siwiec

■ NAJWAŻNIEJSZE OSIĄGNIĘCIE BADAWCZE W 2016 ROKU

W skrawkach grzbietowego jądra szwu szczurów poddanych stresowi prenatalnemu rejestrowano spontaniczne pobudzające i hamujące prądy postsynaptyczne (sEPSC i sIPSC) z neuronów wykazujących charakterystykę komórek serotonergiczných. Uzyskane wyniki wskazują, że stres prenatalny wywołuje wzrost częstotliwości sEPSC oraz spadek częstotliwości sIPSC, co może przyczyniać się do zaburzeń w funkcjonowaniu układu serotonergicznego u zwierząt stresowanych.

■ DZIAŁALNOŚĆ STATUTOWA

■ Badania wpływu receptora 5-HT₇ na prądy potasowe typu A i typu D w neuronach piramidowych hipokampa

Celem badań było bliższe określenie typu prądów potasowych, które w neuronach piramidowych pola CA1 hipokampa ulegają modulacji przez receptor 5-HT₇. Analiza dynamiki zmian potencjału błonowego neuronów, przeprowadzona przy zastosowaniu metody *whole-cell patch clamp* w trybie stabilizacji prą-

du (ang. *current-clamp*) wykazała, że aktywacja receptora 5-HT₇ wyraźnie skraca opóźnienie w wygenerowaniu pierwszego potencjału czynnościowego w odpowiedzi na depolaryzację. Efekt ten utrzymuje się w obecności blokera kanałów HCN (ZD 7288) oraz napięciowozależnych kanałów wapniowych (CdCl₂), co sugeruje inny mechanizm jonowy odpowiedzialny za zaobserwowane zmiany. Eksperymenty z zastosowaniem metody stabilizacji napięcia (ang. *voltage-clamp*) po uprzednim zablokowaniu napięciowozależnych kanałów sodowych (podanie tetrodotoksyny) i wapniowych (podanie CdCl₂) wykazały, że aktywacja receptora 5-HT₇ zmniejsza gęstość prądów typu A (I_A), czyli szybko inaktywujących się odkomórkowych prądów potasowych wywołanych depolaryzacją. Wiadomo, że w badanych neuronach piramidowych prądy I_A związane są przede wszystkim z ekspresją podjednostek Kv 4.2 i Kv 4.3 napięciowozależnych kanałów potasowych. W celu potwierdzenia, iż receptor 5-HT₇ hamuje prądy I_A, przeprowadzono eksperymenty w trybie stabilizacji prądu w obecności selektywnego blokera podjednostek Kv 4.2/4.3, phrixotoksyny-1, co skutkowało zanikiem efektu skrócenia opóźnienia do pierwszego potencjału czynnościowego wywołanego pulsem depolaryzacyjnym. Wyniki te jednoznacznie wskazują, że efekty aktywacji receptora 5-HT₇ w neuronach piramidowych pola CA1 hipokampa obejmują zahamowanie aktywności prądów potasowych typu I_A. Dotychczas uzyskane rezultaty nie wykazały wpływu receptora 5-HT₇ na prądy typu D.

Udział receptorów gluko- i mineralokortykoidowych w pobudzeniu osi podwzgórze–przysadka–nadnercza szczura w warunkach długotrwałego stresu

Badano zmiany poziomów interleukiny-1 beta (IL-1β), hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i kortykosteronu (KORT) w osoczu, w porównaniu z równoczesnymi zmianami poziomów receptorów mineralokortykoidowych (MR) i glukokortykoidowych (GR) w strukturach mózgu związanych z regulacją odpowiedzi stresowej (kora przedczołowa, hipokamp i podwzgórze) w celu określenia udziału tych receptorów w zwrotnej regulacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza podczas przewlekłego psychogenego stresu unieruchomienia (SU) przez 3–14 dni. W korze przedczołowej SU przez 7–14 dni zwiększał poziom IL-1β w osoczu i wyraźnie obniżał poziom GR, a nie zmieniał poziomu MR. W hipokampie podczas wzrostu poziomu IL-1β w osoczu po SU przez 7–14 dni poziomy MR i GR były niższe od kontrolnych, a w podwzgórzu spadał poziom MR i GR. Te wyniki wskazują, że podczas chronicznego SU (3–14 dni) podwyższony poziom MR w korze przedczołowej i podwzgórzu może mieć znaczenie w mechanizmie zwrotnego hamowania zwiększonego poziomu IL-1β w osoczu.

Również wzrostowi poziomu ACTH w osoczu po 3 i 7 dniach SU towarzyszył słaby wzrost poziomu MR i wyraźny spadek zawartości GR w korze przedczołowej i w podwzgórzu.

Powtarzalny SU przez 3–14 dni zwiększał poziom kortykosteronu w osoczu przy równoczesnym niewielkim wzroście poziomu białka MR i wyraźnym spadku poziomu GR w korze przedczołowej. Wzrost poziomu KORT w osoczu przez powtarzalny SU nie zmieniał w sposób istotny poziomów GR i MR w hipokampie, zwiększał poziom białka MR i wyraźnie obniżał poziom GR w podwzgórzu. Wyniki te wskazują, że długotrwały powtarzalny SU zwiększa poziom IL-1 β , ACTH i KORT w osoczu przy równoległym wzroście poziomu MR i spadku poziomu GR w badanych strukturach mózgu.

ZADANIA BADAWCZE ZREALIZOWANE PRZEZ MŁODYCH NAUKOWCÓW

a) Badanie wpływu jednokrotnego stresu unieruchomienia na pobudliwość neuronów drobnokomórkowych w jądrze przykomorowym podwzgórza (PVN) – pomiary po 24 godz. od zakończenia stresu (mgr Magdalena Kusek, mgr Marcin Siwiec, mgr Joanna Ewa Sowa)

Celem badań było określenie wpływu stresu unieruchomienia (10 min) na pobudliwość neuronów drobnokomórkowych jądra przykomorowego podwzgórza (PVN) szczura. Przy zastosowaniu techniki *whole-cell patch clamp* przeprowadzono pomiary potencjału spoczynkowego, oporności wejściowej oraz zależności pomiędzy wartością prądu, powodującego depolaryzację komórki, a liczbą generowanych potencjałów czynnościowych. Nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie żadnego z badanych parametrów w porównaniu z kontrolą. Wcześniejsze eksperymenty wykazały, że stres wywołany przez unieruchomienie szczura 2 razy dziennie przez 10 minut w ciągu kolejnych 3 dni wywołuje osłabienie pobudliwości neuronów drobnokomórkowych PVN. Łącznie wyniki te wskazują, że do zmian pobudliwości neuronów drobnokomórkowych PVN dochodzi pod wpływem powtarzalnego, ale nie jednorazowego stresu unieruchomienia.

b) Wpływ podań interleukiny-6 na przekąźnictwo synaptyczne i plastyczność synaptyczną w hipokampie szczura (mgr Joanna Sowa, mgr Joanna Tadeusz, mgr Jadwiga Szyrka)

W skrawkach hipokampa rejestrowano potencjały polowe (*field potentials*, FP) wywołane w polu CA1 przez bodźce elektryczne. IL-6 (50 $\mu\text{g}/\text{dm}^3$) podawano bezpośrednio na skrawki mózgu, a następnie określano zależność amplitudy FP od intensywności stymulacji i wywoływano długotrwałe wzmocnienie synap-

tyczne (LTP). Stwierdzono, że podanie IL-6 nie wpływa na amplitudę potencjałów polowych. Jednakże ekspozycja skrawków na IL-6 skutkowała istotnym osłabieniem LTP (przyrost amplitudy FP w okresie 60–75 minut po wywołaniu LTP w preparatach kontrolnych – 39%; po podaniach IL-6–8%; $p < 0,05$). Wyniki te wskazują, że IL-6 nie wpływa na podstawowe przekazywanie synaptyczne w polu CA1 hipokampa szczura, ale ogranicza możliwość wywołania długotrwałej plastyczności synaptycznej w tym obszarze.

GRANTY

Grant nr 2013/11/B/NZ4/04 743

Modyfikacje funkcji neuronów grzbietowego jądra szwu wywołane wielokrotnymi podaniami kortykosteronu

Kierownik grantu: prof. Grzegorz Hess

Celem badań było określenie wpływu wielokrotnych podań kortykosteronu na pobudliwość neuronów oraz przekazywanie synaptyczne w grzbietowym jądrze szwu (DRN) szczura. Zwierzęta otrzymywały iniekcje kortykosteronu (10 mg/kg masy ciała) 2 razy dziennie, przez 7 lub 14 dni. Zwierzęta z grup kontrolnych otrzymywały iniekcje 1% Tween 80 przez odpowiednio 7 lub 14 dni. Wielokrotne podania kortykosteronu nie zmieniły pobudliwości neuronów serotonergicznym DRN. Zaobserwowano wzrost częstotliwości spontanicznych postsynaptycznych prądów pobudzających (sEPSC) oraz spadek częstotliwości spontanicznych postsynaptycznych prądów hamujących (sIPSC) u zwierząt otrzymujących kortykosteron zarówno przez 7, jak i 14 dni.

Kolejnym celem badań było określenie wpływu wielokrotnych podań kortykosteronu na modulację aktywności neuronów i przekazywania synaptycznego przez receptor 5-HT_7 w DRN. W celu aktywacji receptora 5-HT_7 użyto nieselektywnego agonisty tego receptora, 5-karboksyamidotryptaminy (5-CT; 250 nM). Ponieważ związek ten jest również agonistą receptora 5-HT_{1A} , rejestrację prowadzono w obecności selektywnego antagonisty tego receptora, związku WAY 100 635 (2 μM). Wcześniejsze badania wykazały, iż aktywacja receptora 5-HT_7 wzmacnia wejścia hamujące do neuronów serotonergicznym DRN, co przejawia się wzrostem częstotliwości sIPSC. Efekt ten uległ istotnemu osłabieniu zarówno w wyniku 7-dniowych, jak i 14-dniowych podań kortykosteronu. Wyniki te wskazują, że kortykosteron nasila przekazywanie pobudzające oraz osłabia przekazywanie hamujące w obrębie DRN, a także osłabia stymulujący wpływ aktywacji receptora 5-HT_7 na przekazywanie hamujące.

Grant NCN nr 2012/07/N/NZ4/02 687

Próba odwrócenia wpływu 6-krotnego stresu unieruchomienia za pomocą antagonisty receptora serotoninowego 5-HT₇- SB 269 970 oraz inhibitora syntazy tlenu azotu – L-NNA

Kierownik grantu: mgr Magdalena Kusek

Wcześniejsze eksperymenty wykazały, że powtarzalny stres, wywołany przez unieruchomienie szczura 2 razy dziennie przez 10 minut w ciągu kolejnych 3 dni, wywołuje osłabienie pobudliwości neuronów drobnokomórkowych jądra przykomorowego podwzgórza (PVN), a także wzrost częstotliwości miniaturowych pobudzających prądów postsynaptycznych (mEPSC), rejestrowanych z tych neuronów w izolowanych skrawkach mózgu z wykorzystaniem techniki *whole-cell patch-clamp*. Oprócz tego wykazano, że stres unieruchomienia w takim paradygmacie wywołuje zmiany w kinetyce mEPSC, przejawiające się jako skrócenie czasu narastania oraz stałej czasowej zanikania. W trakcie obecnych eksperymentów podjęto próby odwrócenia tych zmian poprzez podania antagonisty receptora 5-HT₇, związku SB 269 970 (w dawce 2,5 mg/kg) lub N-nitro-L-argininy (L-NNA), kompetycyjnego inhibitora syntazy tlenu azotu (w dawce 10 mg/kg) 15 minut przed każdym unieruchomieniem. Podania SB 269 970 nie wpłynęły znacząco na efekty wywołane przez stres unieruchomienia. Natomiast podania L-NNA, poprzedzające unieruchomienie, spowodowały istotne zmniejszenie przyrostu częstotliwości mEPSC w porównaniu z preparatami uzyskanymi ze zwierząt stresowanych. Podania L-NNA nie zniwelowały jednak związanych ze stresem zmian w kinetyce rejestrowanych mEPSC i nie wpłynęły również na wywołany stresem spadek pobudliwości neuronów drobnokomórkowych PVN.

Grant NCN nr 2015/17/N/NZ4/02 455

Badanie mechanizmów zmian w przekaźnictwie synaptycznym i pobudliwości neuronów grzbietowego jądra szwu zachodzących pod wpływem stresu prenatalnego

Kierownik grantu: mgr Joanna Sowa

Celem przeprowadzonych badań było określenie zmian w pobudliwości neuronów oraz w przekaźnictwie synaptycznym w grzbietowym jądrze szwu (*dorsal raphe nucleus*, DRN) szczura, do jakich może dochodzić w wyniku działania stresu prenatalnego. Samice przydzielone do grupy stresowanej były poddawane działaniu stresu 3 razy dziennie, od 14 dnia ciąży do jej zakończenia. Procedura stresowania polegała na unieruchomieniu zwierząt i wystawieniu ich na dzia-

łanie jasnego światła przez okres 45 minut. Ciężarne samice z grupy kontrolnej pozostawiane były w klatkach hodowlanych. Do dalszych eksperymentów wykorzystano 2-miesięczne samce z grupy kontrolnej oraz grupy stresowanej prenatalnie. Skrawki mózgu szczura, zawierające obszar DRN, inkubowano w sztucznym płynie mózgowo-rdzeniowym, a następnie prowadzono w nich rejestracje elektrofizjologiczne z wykorzystaniem techniki *whole-cell patch-clamp*.

Pobudliwość neuronów serotonergiczných w DRN nie uległa zmianie w wyniku działania stresu prenatalnego. Analiza spontanicznych postsynaptycznych prądów pobudzających (sEPSC) wykazała wzrost częstotliwości ich generowania w grzbietowym jądrze szwu pod wpływem stresu prenatalnego. Stres prenatalny spowodował również spadek częstotliwości generowania spontanicznych postsynaptycznych prądów hamujących (sIPSC) w DRN. Uzyskane wyniki wskazują, iż stres prenatalny nasila przekaźnictwo pobudzające i równocześnie osłabia przekaźnictwo hamujące w synapsach znajdujących się na neuronach serotonergiczných DRN, co może stanowić podłoże zaburzeń w funkcjonowaniu układu serotonergicznego u zwierząt stresowanych.

Zakład Neurobiologii

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Andrzej Pilc

Pracownicy naukowcy: prof. dr hab. Gabriel Nowak – Kierownik Pracowni Neurobiologii Pierwiastków Śladowych, prof. dr hab. Maria Śmiałowska, dr hab. Agnieszka Pałucha-Poniewiera, dr hab. Joanna Wierońska, dr Piotr Brański, dr Helena Domin, dr Magdalena Sowa-Kućma, dr Katarzyna Stachowicz, dr Bernadeta Szewczyk

Pracownicy badawczo-techniczni: dr Grzegorz Burnat (grant), dr Paulina Chorobik

Pracownicy inżynieryjno-techniczni: dr Marcin Marciniak, dr Bartłomiej Pochwat

Doktoranci: mgr Paulina Cieślik, mgr Karolina Podkowa, mgr Patrycja Pańcyszyn-Trzewik, mgr Szymon Rzeźniczek (do 31.10.2016), mgr Karolina Szewczyk, mgr Monika Woźniak

Pomoc laboratoryjna: Barbara Kownacka

NAJWAŻNIEJSZE OSIĄGNIĘCIE BADAWCZE W 2016 ROKU

Stwierdzenie że antagonistą receptorów mGlu2 /3 nasila przeciwdepresyjne efekty ketaminy (Podkowa, i wsp. Psychopharmacology, 2016) oraz skopolaminy (Podkowa i wsp., Neuropharmacology, 2016)

DZIAŁALNOŚĆ STATUTOWA

Badania mechanizmów neuroprotekcynowego i przeciwdepresyjnego działania ligandów glutaminianergicznych receptorów metabotropowych grupy III oraz ligandów receptorów Y2 i Y5

Kontynuując badania mechanizmów neuroprotekcijnego działania agonistów receptorów neuropeptydu Y – Y2 (NPY 13–36) oraz Y5 [[cPP1-7,NPY19-23,Ala31, Aib32,Gln34]-hPP], wykazano, że mechanizm ten jest związany z obniżeniem aktywności kalpain indukowanych 3 godz. po zakończeniu okresu pozbawienia tlenu i glukozy (model OGD, *oxygen-glucose deprivation*) w hodowlach neuronalnych z kory mózgowej myszy. Badania przeprowadzono z zastosowaniem techniki Western Blot. Ponadto za pomocą biochemicznego pomiaru uwalniania glutaminianu wykazano, iż mechanizm neuroprotekcijnego działania agonistów receptorów Y2 i Y5 jest związany z hamowaniem uwalniania glutaminianu indukowanego OGD. Natomiast badania mechanizmów neuroprotekcijnego działania ligandów glutaminianergicznych receptorów metabotropowych opublikowano w artykule Domin i wsp.: „Neuroprotective potential of the group III mGlu receptor agonist ACPT-I in animal models of ischemic stroke: In vitro and in vivo studies”. *Neuropharmacology*, 2016, 102, 276–294.

Kontynuowano również badania mechanizmów przeciwdepresyjnego działania ligandów receptorów neuropeptydu Y (NPY) w depresji eksperymentalnej u szczurów, wywołanej gliotosyną L-AAA podaną do kory prefrontalnej. Wykazano, że antagonistą receptora Y5, Lu AA33 810, N-[trans-4-(4,5-dihydro-3,6-dithia-1-aza-benzo[e]azulen-2-ylamino)-cyclohexylmethyl]-methanesulfonamide, podany dootrzewnowo w pojedynczej dawce 10 mg/kg, działał przeciwdepresyjnie w tym modelu w teście wymuszonego pływania. Anatomicznym miejscem uchwytu tego ligandu mogą być między innymi neurony GABA, gdyż w badaniach immunohistofluorescencyjnych wykazano obecność receptorów Y5 na neuronach GABAergicznych w przyśrodkowej korze prefrontalnej. Podania domózgowe selektywnych inhibitorów MAPK/ERK (*mitogen-activated protein kinase/extracellular signal regulated kinase*) i PI3K (*phosphatidylinositol-3-kinase*) sugerują, że antydepresyjne efekty Lu AA33 810 związane są ze ścieżkami sygnałowymi tych kinaz. Uzyskane przez nas wyniki wskazują również na udział w tych efektach mózgowego czynnika troficznego – BDNF.

Uzyskane wyniki przedstawiono w artykule Domin i wsp. „Antidepressant-like activity of the neuropeptide Y Y5 receptor antagonist Lu AA33 810: behavioral, molecular and immunohistochemical evidence”, przyjętej do druku w *Psychopharmacology* 2016, Dec 14, DOI 10.1007/s00213-016-4495-3 (*on line*).

■ Badania neurochemiczne deficytu cynku jako modelu depresji

W ramach realizacji zaplanowanych zadań wykonano oznaczenia stężenia biometali (cynk, miedź, żelazo, magnez i wapń); poziomu markerów stresu oksydacyjnego (TBARS, PCC), czynników zapalnych (IL-1a, IL-1β). Oznaczenia

wykonano w surowicy oraz hipokampie (Hp) i korze przedczołowej (PFC) mózgu szczurów, u których zastosowano dietę o obniżonej zawartości cynku (3 mg Zn/kg) przez od 4 do 6 tygodni oraz szczurów kontrolnych. Zaobserwowano, że zarówno 4, jak i 6 tygodni stosowania diety prowadzi do zmniejszenia stężenia cynku i podwyższenia poziomu żelaza oraz kortykosteronu w surowicy. Po 4 tygodniach stosowania diety zaobserwowano również obniżony poziom cynku w PFC i Hp, a także obniżony poziom żelaza w PFC szczurów. Po 6 tygodniach diety nie zaobserwowano istotnych różnic w poziomie cynku w PFC mózgu szczurów z grupy kontrolnej i deficytowej. Wykazano ponadto, że 4 tygodnie stosowania diety o obniżonej zawartości cynku wywołuje istotny wzrost stężenia markerów stresu oksydacyjnego (TBARS, PCC) oraz procesów zapalnych (IL-1 α , IL-1 β) zarówno w surowicy, jak i w mózgu szczurów. Uzyskane dane wskazują, że długotrwały deficyt cynku prowadzi do zmian neurochemicznych

ZADANIA BADAWCZE ZREALIZOWANE PRZEZ MŁODYCH NAUKOWCÓW

a) Doktorantka mgr Patrycja Pańczyszyn-Trzewik (opiekun prof. G. Nowak) badała wpływ procedury usunięcia opuszek węchowych (OB) oraz przewlekłego łagodnego stresu (CMS), jak również podaż leków przeciwdepresyjnych o różnych mechanizmach działania na poziom białek MeCP2/p-MeCP2, *BDNF*, *aCh3*, *HDAC2/3* oraz innych białek współtowarzyszących z zastosowaniem techniki Western Blot.

Uzyskane wyniki wskazują na istotne znaczenie czynnika MeCP2 w rozwoju zachowań typu depresyjnego u zwierząt poddanych procedurze OB i CMS. Fosforylacja MeCP2 wydaje się być kluczowa dla uzyskania odpowiedzi terapeutycznej na zastosowane leki przeciwdepresyjne (leki znosiły całkowicie lub częściowo efekt indukowany przez OB lub CMS). Równocześnie obserwowano istotne zmiany w poziomach *BDNF*, acetylacji oraz metylacji, co wskazuje na znaczące zaburzenie mechanizmów epigenetycznych w przebiegu depresji.

b) Doktorantka mgr Karolina Podkowa (opiekun dr hab. Agnieszka Pałucha-Poniewiera) badała rolę układu serotonergicznego, noradrenergicznego i dopaminergicznego w mechanizmie przeciwdepresyjnego działania skopolaminy w teście zawieszenia za ogon u myszy. W tym celu przeprowadzono serię eksperymentów behawioralnych mających na celu sprawdzenie aktywności przeciwdepresyjnej skopolaminy u myszy poddanych uprzednio farmakologicznej redukcji poziomu serotoniny (poprzez zastosowanie inhibitora hydroksylazy tryptofanu, PCPA) lub

farmakologicznej redukcji poziomu amin katecholowych (poprzez zastosowanie inhibitora hydroksylazy tyrozynowej, AMPT). Wyniki badań wskazują, iż w mechanizmie przeciwdepresyjnego działania skopolaminy ważną rolę odgrywa aktywność układów noradrenergicznego i/lub dopaminergicznego, zaś aktywność układu serotonergicznego odgrywa w nim znikomą rolę.

GRANTY

Grant NCN HARMONIA nr 2013/08/M/NZ7/00 518

Rola receptora 5-HT1A w przeciwdepresyjnym działaniu cynku

Kierownik grantu: dr Bernadeta Szewczyk

Zbadano wpływ pojedynczych oraz chronicznych podań cynku na poziom mRNA oraz białka receptora 5-HT1A, jak również na poziom serotoniny, dopaminy i ich metabolitów w korze przedczołowej i hipokampie mózgu szczura. Podanie cynku (jednorazowe i chroniczne) nie wpłynęło na poziom mRNA receptora 5-HT1A w badanych strukturach mózgu. Cynk podawany chronicznie spowodował istotny statystycznie wzrost poziomu białka oraz gęstości receptora 5-HT1A w hipokampie mózgu szczura. Chronicznie podawany cynk spowodował również zwiększenie poziomu 5-HIAA i 5-HIAA/5-HT w hipokampie mózgu szczura. Zaobserwowano również wzrost poziomu DA, DOPAC, HVA oraz spadek DOPAC/DA i 3MT/DA w korze przedczołowej mózgu szczurów. Jednorazowe podanie cynku spowodowało jedynie wzrost w poziomie tkankowym DA, DOPAC i DOPAC/DA. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że działanie przeciwdepresyjne cynku jest związane z modulacją funkcji układu serotonergicznego, w tym postsynaptycznych receptorów 5-HT1A, oraz sugerują możliwy udział układu dopaminergicznego w mechanizmie działania cynku.

Wykazano ponadto, że cynk w sposób dawkozależny wpływa na ekspresję genów *Arc* i *c-fos* w korze przedczołowej i hipokampie mózgu szczura. Dla wyższych dawek cynku zanotowano spadek poziomu mRNA oraz białek *Arc* i *c-Fos* po 60 min od podania. W przypadku podania cynku w dawce 5 mg/kg zaobserwowano wzrost poziomu transkryptów obu genów w korze przedczołowej już po 7 min od podania, jednak jest to działanie krótkotrwałe, a stężenie transkryptów ulega istotnemu obniżeniu już po 30 min od iniekcji. W hipokampie zarówno poziom mRNA, jak i białka *Arc* i *c-Fos* nie zmienił się istotnie w czasie od 7 do 30 min od podania cynku. Wyniki te sugerują, że efekt cynku na ekspresję *Arc* i *c-Fos* może być zależny nie tylko od czasu, ale również od struktury mózgu.

Grant NCN OPUS 7 nr 2014/13/B/NZ7/02 222

Badanie mechanizmów przeciwdepresyjnego działania ligandów II i III grupy receptorów mGlu i ich roli w wywoływaniu szybkiego efektu terapeutycznego w zwierzęcych modelach depresji

Kierownik grantu: dr hab. Agnieszka Pałucha-Poniewiera

Wykazano, iż antagonistą receptorów II grupy mGlu, LY341 495, nasila przeciwdepresyjne działanie podprogowych dawek ketaminy w teście wymuszonego pływania u szczurów zarówno 40 min, jak i 24 godz. po podaniu dootrzewnowym obu substancji. Wskazuje to na nasilenie szybkiego oraz przedłużonego działania ketaminy. Zastosowanie LY341 495 łącznie z niskimi dawkami ketaminy pozwala na obniżenie prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych ketaminy, co wykazano w teście rota-rod i w teście hiperlokomocji, a mianowicie ketamina podana łącznie z LY341 495 nie zaburzała koordynacji ruchowej i nie wywoływała efektu hiperlokomocji, co może świadczyć o braku efektów psychostymulacyjnych powyższego połączenia związków. Badania wykonane metodą Western blot wykazały ponadto, że w mechanizm przedłużonego działania łącznie podanej ketaminy i LY341 495 może być zaangażowany szlak kinazy mTOR.

Drugim badanym w ramach grantu aspektem było nasilenie przeciwdepresyjnego działania skopolaminy przez współpodawanie LY341 495. Wykazano, że zastosowany antagonistą II grupy receptorów mGlu nasilał działanie zastosowanej w podprogowych dawkach skopolaminy, zarówno w teście zawieszenia za ogon (TST), jak i w teście wymuszonego pływania (FST) u myszy. Badane połączenie substancji nie zaburzało pamięci przestrzennej u myszy w teście labiryntu krzyżowego Morrisa, co wskazuje na niskie prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń pamięci w przypadku niskiej dawki skopolaminy zastosowanej w połączeniu z LY341 495.

Wykonane w 2016 roku badania wskazują, że szansę na bardziej efektywne i bezpieczne stosowanie ketaminy i/lub skopolaminy daje ich współpodawanie z antagonistą II grupy receptorów mGlu.

Grant NCN MAESTRO nr 2012/6/06/A/NZ7/00014

Trzecia grupa receptorów metabotropowych dla glutaminianu jako punkt działania przysłych leków antypsychotycznych

Kierownik grantu: prof. Andrzej Pilc

W badaniach przeprowadzonych za pomocą mikrodializy *in vivo* MK-801 (0,6 mg/kg) agonista receptorów NMDA indukował uwalnianie dopaminy, se-

rotoniny, glutaminianu oraz GABA w korze prefrontalnej szczurów. Podanie LSP4-2022 (2 mg/kg) znosiło efekt MK-801. Koadministracja.

WAY100 635 (0.1 mg/kg) całkowicie (dopamina, serotonina) lub częściowo (glutaminian, GABA) znosiło to działanie LSP4-2022. W badaniach z użyciem *patch-clamp* dokonywano pomiaru spontanicznych pobudzających prądów postsynaptycznych (EPSCs) wywołanych podaniem DOI (10 μ M) na skrawki kory przedczołowej mózgu. LSP4-2022 (2,5; 5 i 10 μ M) odwracało zmiany wywołane przez DOI. Podanie WAY100 635 nie wpływało na efekty LSP4-2022, co sugeruje, że interakcja pomiędzy receptorami mGlu4 oraz receptorami 5-HT1A nie zachodzi na pojedynczym neuronie, ale w łańcuchu neuronalnym kontrolującym uwalnianie transmiterów.

Grant NCN SONATA nr 2013/09/D/NZ7/02 520
Czynnik transkrypcyjny MeCP2 jako wewnątrzkomórkowy
obiekt badań nad mechanizmem depresji i jako cel potencjalnej
farmakoterapii tej choroby

Kierownik grantu: dr Magdalena Sowa-Kućma

W pierwszej części zaplanowanych w projekcie badań wykazano istotną rolę czynnika MeCP2 w rozwoju zaburzeń typu depresyjnego u zwierząt poddanych procedurze usunięcia opuszek węchowych (OB) oraz przewlekłego łagodnego stresu. Przeprowadzone analizy z zastosowaniem Western blot oraz immunofluorescencji wskazują na duże znaczenie fosforylacji MeCP2 (S421) w wybranych strukturach mózgowych (kora czołowa, hipokamp, jądro półleżące) w odpowiedzi terapeutycznej na zastosowane leki przeciwdepresyjne (leki znosiły całkowicie lub częściowo efekt indukowany OB lub CMS).

W drugiej części zaplanowanych w projekcie badań podjęto próbę wyjaśnienia mechanizmów komórkowych regulujących ekspresję/funkcje czynnika MeCP2. Uzyskane wyniki wskazują na znaczne zaburzenie ekspresji wybranych białek (m.in. podjednostki NMDAR, BDNF, PKC, PKA, Δ Fos) w korze czołowej i/lub hipokampie zwierząt z zaindukowaną depresją (OB i CMS), które były skorelowane ze zmianami ekspresji i fosforylacji MeCP2. W strukturach tych wykazano również znamienne zmiany w poziomach białek HDAC2/3, AcH3, Sin3a i h3K27me2 (Western blot) oraz miR132 i miR-212 (RealTime PCR). Uzupełnieniem badań na zwierzętach były analizy przeprowadzone w tkankach (kora czołowa, hipokamp) pobranych od ofiar samobójstw, które potwierdziły zaburzenie mechanizmów epigenetycznych w przebiegu depresji.

Grant NCN SONATA 7 2014/13/D/NZ7/00 292

Udział cyklooksygenazy 2 w przeciwdepresyjnym działaniu ligandów I grupy metabotropowych receptorów glutaminianergicznych

Kierownik grantu: dr Katarzyna Stachowicz

Celem realizowanego projektu jest poszukiwanie wspólnej ścieżki działania receptorów mGlu5 z cyklooksygenazą 2 (COX-2) w mediowaniu reakcji przeciwdepresyjnej. Wykazaliśmy, iż MTEP, selektywny antagonistą mGluR5, podany chronicznie (7 i 14 dni) w dawce nieaktywnej (1 mg/kg *i.p.*) łącznie z NS398 (3 mg/kg *i.p.*) inhibitorem COX-2, wykazał skrócenie czasu bezruchu w teście Porsolta u myszy CD-1. Równocześnie MTEP podany bez NS398 działania takiego nie uzyskał. Efekt potwierdzono w teście zawieszenia za ogon u myszy C57Bl/6J. Podobne działanie wykazała imipramina (10 mg/kg *i.p.*) podana z NS398, zastosowana jako związek referencyjny. Badane związki nie wpływały na aktywność lokomotoryczną, czas chodzenia myszy w teście rotarod.

Ponadto zbadano wpływu chronicznych podań MTEP/NS398 na poziom białka GluN2A oraz GluN2B. Wykazaliśmy 62% wzrost poziomu białka GluN2A w korze przedczołowej myszy po 7 dniach łącznych podań MTEP/NS398. Efekt skorelowany z ekspresją Grin2A. Podobny efekt zaobserwowano po podaniu imipraminy z NS398 (7 dni). NS398 podany chronicznie przez 7 dni spowodował 40% wzrost poziomu białka GluN2B w korze przedczołowej myszy, efekt normowany po łącznych podaniach MTEP-u z NS398. Równocześnie zaobserwowano 78% i 104% wzrost ekspresji Grin2B w korze przedczołowej myszy po 7 dniach łącznych podań odpowiednio MTEP/NS398 oraz imipraminy/NS398. Efekt skorelowany negatywnie po 14 dniach łącznych podań badanych związków.

Grant NCN nr 2015/17/B/NZ7/02 984

Jednoczesna stymulacja receptorów muskarynowych M4 oraz wybranych receptorów regulujących uwalnianie glutaminianu (mGlu2, mGlu4 lub GABAB) jako nowy trend w poszukiwaniu skutecznych punktów uchwytu dla leków antypsychotycznych. Rola poszczególnych kombinacji związków w kontekście odwracania pozytywnych, negatywnych lub kognitywnych objawów schizofrenii

Kierownik grantu: dr hab. Joanna Wierońska

W ramach realizacji grantu wykonano szereg testów, w których wykazano, iż pozytywny allosteryczny modulator receptorów muskarynowych M4, związek VU152100, wykazuje aktywność antypsychotyczną. Aktywność tę wykazano

przede wszystkim w modelach zaburzeń negatywnych schizofrenii (zmodyfikowany test Porsolta, test interakcji socjalnych) i w modelach zaburzeń kognitywnych (rozpoznawanie nowego obiektu). W badaniach elektrofizjologicznych wykazano, iż związek VU152100 w dawce 50 μ M hamuje częstotliwość prądów postsynaptycznych indukowanych podaniem DOI. Badania przeprowadzono w komórkach V warstwy kory przedczołowej. W badaniach mikrodializy *in vivo* wykazano, iż związek w dawce 5 mg/kg osłabia nadmierne uwalnianie dopaminy i serotoniny w korze przedczołowej indukowane podaniem MK-801.

Grant NCN PRELUDIUM nr 2015/19/N/NZ7/01 632

Wpływ ligandów metabotropowych receptorów glutaminianergicznych na nasilenie potencjalnego przeciwdepresyjnego działania skopolaminy w wybranych modelach zwierzęcych

Kierownik grantu: mgr Karolina Podkowa

Realizację grantu rozpoczęto w październiku 2016 roku. Przeprowadzono wstępne testy behawioralne u myszy C57BL/6J, m.in. TST oraz test aktywności lokomotorycznej w celu sprawdzenia nasilenia szybkiej przeciwdepresyjnej aktywności skopolaminy poprzez współpodawanie z AMN082 (pozytywny allosteryczny modulator receptora mGlu7 – III grupa receptorów mGlu).

Grant NCN OPUS 10 nr 2015/19/B/NZ4/01 890

Rola wybranych szlaków przekazywania sygnału w deficycie cynku

Kierownik grantu: prof. Gabriel Nowak

Rozpoczęto badania deficytu cynku.

Grant ERA-NET-NEURON/11/2014

Hyperforin analogues, zinc and TRPC6 channels – a new antidepressant concept, HYPZITRP. Analogi hiperforyny, cynk i kanały TRPC6 – nowy koncept leku przeciwdepresyjnego

Kierownik grantu: prof. Gabriel Nowak

Kontynuowano badania roli receptora NMDA w aktywności przeciwdepresyjnej hiperforyny. Wykazano długotrwały efekt łącznych podań hiperforyny i antagonistów receptora NMDA (AZD 6765 i MK-801) w teście zawieszenia za ogon (TST) u myszy. Po wykonaniu testu pobrano tkankę mózgową i krew do badań biochemicznych. Wykazano zwiększony poziom białka (Western blot) mTOR,

CREB oraz BDNF w korze frontalnej po łącznych podaniach tych związków. Wyniki tych badań sugerują, że przedłużone działanie przeciwdepresyjne łącznych podań tych związków może być związane ze szlakami sygnałowymi w białek.

Badano także aktywność przeciwdepresyjną hiperforyny w teście chronicznego nieprzewidywalnego stresu (CUS) u myszy. Hiperforyna była stosowana w dawkach 2.5 i 5 mg/kg *i.p.* (oraz fluoksetyna 10 mg/kg *i.p.* jako pozytywna kontrola) przez 7 tygodni. CUS statystycznie znamienne zwiększa czas bezruchu, a hiperforyna w obu dawkach (oraz fluoksetyna) redukowała ten parametr w zastosowanych testach: TST i wymuszonego pływania (FST). Po wykonaniu tych testów pobrano tkankę mózgową i krew do badań biochemicznych. Po raz pierwszy aktywność przeciwdepresyjna hiperforyny została wykazana w modelu CUS u myszy, co łącznie z wcześniejszymi wynikami w testach przedklinicznych wskazuje na duży potencjał kliniczny hiperforyny.

**Projekt w ramach Programu Badań Stosowanych ALLOSTERIX
Innowacyjne terapie chorób neurodegeneracyjnych
i neurorozwojowych w oparciu o modulatory allosteryczne receptorów
mGlu (akronim Allosterix)**

(realizowany przez Zakłady Neurobiologii, Chemii Leków IF PAN i firmę Selvita)
Kierownik grantu: prof. Andrzej Pilc

Kontynuowano poszukiwania potencjalnych negatywnych modulatorów allosterycznych (NAM) receptorów mGlu7. Zidentyfikowano 25 związków o potencjalnych własnościach NAM do mGluR7. Jako satysfakcjonujące uznano wartości IC_{50} dla 19 związków. Pośród badanych związków zidentyfikowano 9 o własnościach antagonistycznych wobec receptora mGlu4. Jeden ze związków wykazuje unikalne własności negatywnego allosterycznego modulatora mGluR4. Ujawniono także 8 związków o własnościach antagonistycznych wobec receptora mGlu8. Aktywne związki należą do różnych chemotypów. Stwarza to dalsze możliwości uzyskania różnorodnych modulatorów mGluR III grupy o unikalnych własnościach farmakodynamicznych.

W ramach tego programu przetestowano szereg nowo zsyntetyzowanych związków o powinowactwie do receptora mGlu8. Były to przede wszystkim negatywne allosteryczne modulatory receptory tego receptora. Przebadano następujące związki: MAH-12, ADX-717, ALX-115, ALX-065, ALX-171, ALX-186, ALX-226, ALX-252. Wykonano testy w kierunku zaburzeń schizofrenicznych: indukowane DOI wstrząśnięcia głową, interakcje socjalne, rozpoznawanie nowego obiektu.

Zakład Neurochemii

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Lucyna Antkiewicz-Michaluk

Pracownik naukowy: dr Agnieszka Wąsik

Pracownik badawczo-techniczny: dr Beata Duszyńska

Pracownicy inżynieryjno-techniczni: mgr Irena Romańska, Maria Kafel, Edyta Kukiełka, Krzysztof Michalski

Pomoc laboratoryjna: Edyta Sawicka

NAJWAŻNIEJSZE OSIĄGNIĘCIA BADAWCZE W 2016 ROKU

1. W oparciu o publikacje Zakładu Neurochemii IF PAN – 1-metylo-tetrahydroizochinolina (1MeTIQ) została wprowadzona do katalogu firmy Sigma-Aldrich jako endogenna substancja neuroprotecyjna o istotnym przeciwdepresyjnym działaniu.

2. Neuroprotecyjne działanie 1MeTIQ w eksperymentalnych modelach choroby Parkinsona (model laktacystynowy, 1BnTIQ, 6-OHDA).

DZIAŁALNOŚĆ STATUTOWA

Poszukiwanie nowych endogennych leków o neuroprotecyjnym profilu działania oraz neurochemiczna analiza mechanizmu ich działania w OUN

Choroba Parkinsona (PD) jest wolno rozwijającą się chorobą neurologiczną, w której dochodzi do patologicznych neurodegeneracji głównie w obrębie komórek dopaminowych śródmózgowia – istoty czarnej zbitej (SNc), co w konsekwencji prowadzi do poważnych ubytków neuronów dopaminowych szlaku

pozapiramidowego. Pomimo intensywnych badań prowadzonych w wielu renomowanych laboratoriach świata nie jest znana przyczyna tej poważnej choroby neurodegeneracyjnej, jakkolwiek zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe brane są pod uwagę. Endogenne izochinoliny, takie jak 1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroizochinolina (1BnTIQ) obecna w OUN człowieka może uczestniczyć w patogenezie choroby Parkinsona, a co więcej istotnie podwyższony poziom tej aminy został stwierdzony w płynie mózgowo-rdzeniowym osób z PD. Stwierdzono, że chroniczne podawanie 1BnTIQ wywoływało symptomy choroby Parkinsona u małp. W naszych badaniach zastosowaliśmy ten model PD u szczurów podając wielokrotnie (14 dni) 1BnTIQ w dawce 25 mg/kg *i.p.* i badając w tym modelu neuroprotektoryjny potencjał 1MeTIQ (25 i 50 mg/kg *i.p.*), endogennej aminy o udowodnionym w badaniach *in vitro* oraz *in vivo* neuroprotektoryjnym mechanizmie działania. Wykazano, że wielokrotne podanie 1BnTIQ prowadzi do istotnych spadków dopaminy (ok. 40–55%; $p < 0,01$) zarówno w układzie pozapiramidowym (prążkowie), jak i mezolimbicznym (jądro półleżące przegrody) oraz nasilenia procesu oksydacji w tych strukturach. Ponadto, chroniczny 1BnTIQ prowadził do wzrostu stężenia pobudzających aminokwasów glutamianu i asparagianu w korze czołowej szczura. Zarówno jednorazowe, jak i wielokrotne podania 1MeTIQ – badanej neuroprotektoryjnej aminy – całkowicie antagonizowały deficyty dopaminy w prążkowie i jądrze półleżącym przegrody, wzrosty pobudzających aminokwasów oraz niwelowały nasilony 1BnTIQ stres oksydacyjny. Przeprowadzone eksperymenty wyraźnie wskazują na istotny neuroprotektoryjny potencjał 1MeTIQ, który może być związany z hamowaniem procesów oksydacyjnych przez 1MeTIQ (inhibitor MAO A i B), a także jej zdolnością do zmiatania wolnych rodników.

Badania *in silico* potencjalnych właściwości endogennych amin o neuroprotektoryjnym mechanizmie działania: TIQ i jej metylowej pochodnej 1MeTIQ

Wykonano predykcję *in silico* potencjalnych właściwości w organizmie człowieka badanych endogennych amin: 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny (TIQ) i jej metylowej pochodnej 1-metylo-TIQ (1MeTIQ w zakresie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu oraz eliminacji i toksyczności. W badaniach *in silico* zarówno TIQ, jak i 1MeTIQ prezentują się jako związki bezpieczne dla organizmu człowieka. Przeprowadzona analiza potwierdza dobrą rozpuszczalność obu badanych substancji w wodzie (powyżej 0,2 µg/ml), pH zbliżone do obojętnego (7,4) oraz – co bardzo istotne dla leku psychotropowego – łatwość przenikania przez barierę krew–mózg. Analiza komputerowa wykazała względną objętość dystrybucji

(hipotetyczną objętość płynów ustrojowych, w której związek w stanie stacjonarnym miałby podobne stężenia jak we krwi) na poziomie 4,06 l/kg dla TIQ i 4,55 l/kg dla 1MeTIQ. Jednocześnie obserwowano niski stopień wiązania się badanych związków z białkami (ok. 20–30%). Wykazano, że TIQ i jej metylowa pochodna jest substratem dla izoenzymu cytochromu P450 z podrodziny CYP2D – CYP2D6. Predykcja przeprowadzona w programie ADMET Predictor określiła oba badane związki jako niealergizujące dla skóry, bezpieczne dla dróg oddechowych, wątroby, nerek, a także nie działające mutagennie czy karcynogennie. Bez wątplenia przeprowadzona komputerowa analiza właściwości tych endogennych substancji w organizmie człowieka bardzo dobrze rokuje szczególnie w przypadku 1MeTIQ na jej wprowadzenie do kliniki jako bezpiecznego leku przeciwdepresyjnego o neuroprotektoryjnym potencjale.

I Wpływ dokсорubicyny na układ nagrody w OUN

We współpracy z Kliniką Neurologii UJ badano dokсорubicynę, lek stosowany w chemioterapii nowotworowej na neurochemiczne parametry aktywności układów monoaminergicznych: dopaminowego, noradrenergicznego oraz serotoninowego w limbicznych strukturach mózgu szczura. Badania kliniczne ostatnich lat wykazały narastające problemy kognitywne oraz depresyjne u pacjentów po chemioterapii w przebiegu nowotworu piersi. W naszych badaniach przeprowadzonych na szczurach samcach rasy Wistar Han wykazano, że jednorazowe podanie dokсорubicyny w dawce 1,5 i 3,0 mg/kg *i.p.* prowadzi do istotnych zaburzeń i zahamowania aktywności układu dopaminowego w limbicznych strukturach mózgu (kora czołowa, hipokamp, prążkowie). Zahamowanie uwalniania dopaminy po podaniu dokсорubicyny mierzone indeksem [3-MT]/[DA] jest istotne statystycznie zarówno po 3, jak i 24 godz. od jej podania. Nie stwierdzono natomiast zmian aktywności innych badanych układów (noradrenergicznego oraz serotoninowego).

GRANTY

Grant NCN OPUS 4 nr 2012/07/B/NZ7/01 149 Poszukiwanie molekularnych punktów uchwytu dla neuroprotekcynowego efektu tetrahydroizochinolin w oparciu o różne eksperymentalne modele choroby Parkinsona

Kierownik grantu: dr Agnieszka Wąsik

W ramach grantu OPUS 4 w 2016 roku badano wpływ jednorazowych i wielokrotnych podań TIQ i 1MeTIQ na behawioralne i biochemiczne markery choroby Parkinsona mierzone w modelu laktacystynowym. Model laktacystynowy polega na jednostronnym dostrukturalnym (istota czarna) podaniu inhibitora proteasomu, laktacystyny, co prowadziło do śmierci komórek nerwowych głównie dopaminowych. W modelu tym badano wpływ TIQ i 1MeTIQ, endogennych substancji podawanych jednorazowo i wielokrotnie na leżę układu dopaminowego wywołaną podaniem laktacystyny. Badania behawioralne nie wykazały zaburzeń w zachowaniu zwierząt po laktacystynie w teście spontanicznej aktywności lokomotorycznej. W badaniach biochemicznych *ex vivo* analiza chromatograficzna (HPLC z ED) wykazała w ipsilateralnym striatum znamienne spadki stężenia dopaminy (ok. 50%; $p < 0,01$) i serotoniny (ok. 30%; $p < 0,05$) bez wpływu na układ noradrenergiczny. W kontralateralnym Striatum stężenia amin biogennych nie odbiegały od stężeń kontrolnych. Badane aminy, 1MeTIQ (50 mg/kg *i.p.*) i TIQ (50 mg/kg *i.p.*), podane jednorazowo jak i wielokrotnie (7×), odwracały istotnie neurodegeneracyjny efekt laktacystyny zarówno w układzie dopaminowym, jak i serotoninowym. Badania western blot wykazały znamienne spadki poziomu hydroksylazy tyrozynowej (TH) w grupie z leżą laktacystynową oraz istotny spadek neuroprotekcynowego białka Bcl-2, a efekt ten był całkowicie antagonizowany wielokrotnym podaniem badanych amin. Zarówno laktacystyna jak i wielokrotne podania 1MeTIQ i TIQ nie zmieniały ekspresji α -synukleiny oraz aktywności kaspazy-3 w hipokampie szczura. W badaniach *in vivo* prowadzonych metodą mikrodializy wykazano, że jednostronna leżka istoty czarnej wywołana laktacystyną prowadzi do hamowania aktywności układu dopaminowego w ipsilateralnym prążkowie. Stwierdzono istotny spadek stężenia dopaminy w przestrzeni pozakomórkowej (ok. 55%; $p < 0,01$), a efekt ten był całkowicie antagonizowany przez wielokrotne podanie 1MeTIQ i TIQ.

Grant NCN PRELUDIUM 6 2013/11/N/NZ7/00 358**Ocena zmian histopatologicznych w narządach szczurów po jednorazowym i chronicznym podaniu związków z grupy tetrahydroizochinoliny – badania *in vivo*, *in vitro* oraz *in silico***

Kierownik grantu: mgr Edyta Możdżeń

1,2,3,4-Tetrahydroizochinoliny (TIQ, 1MeTIQ) to endogenne aminy występujące w mózgu zwierząt i ludzi. Wykazują one właściwości neuroprotektcyjne, szczególnie metylowa pochodna tetrahydroizochinoliny 1MeTIQ, jak to zostało wykazane w Zakładzie Neurochemii we wcześniejszych pracach. Stwierdzono, że aminy te są inhibitorami MAO w niskich stężeniach mikromolarnych, zmiataczami wolnych rodników, a także posiadają silny potencjał przeciwozależnieniowy oraz przeciwdepresyjny badany w zwierzęcych modelach depresji. Możliwość ich klinicznego zastosowania wydaje się realna, jednakże zależy ona nie tylko od wysokiej skuteczności działania, ale także od profilu ADME (adsorpcja, dystrybucja, metabolizm, eliminacja) tych substancji. Powszechnie uznaje się bowiem, że uzupełnienie badań *in vitro*, *ex vivo* czy *in vivo* poprzez predykcję właściwości *in silico* danej substancji pozwala przewidzieć wszelkie niebezpieczeństwa związane z jej stosowaniem. Celem badań przeprowadzonych w ramach grantu Preludium 6 była ocena stopnia zmian histopatologicznych w narządach obwodowych szczura (wątroba, nerki, płuca) po jednorazowym oraz wielokrotnym podaniu TIQ i jej metylowej pochodnej 1MeTIQ. Analiza preparatów tkankowych od zwierząt otrzymujących chronicznie TIQ w różnych stężeniach ujawniła głównie zmiany w naczyniach krwionośnych płuc: obrzęk ścian pęcherzyków płucnych, zastój krwi w naczyniach żylnych oraz przerost ścian tętnic wraz ze zwężeniem ich światła; w wątrobie i nerkach również stwierdzono zastój krwi. Zaobserwowane zmiany w preparatach histopatologicznych wydają się nasilać proporcjonalnie do zastosowanej dawki i liczby podań TIQ. Preparaty tkankowe pobrane od zwierząt otrzymujących 1MeTIQ nie wykazują takich zmian, ale są obecnie w trakcie szczegółowej analizy.

Podsumowując: Zastosowanie 1MeTIQ – substancji endogennej – w leczeniu depresji przy całej posiadanej wiedzy na temat jej mechanizmu działania, a zwłaszcza jej neuroprotektynowego potencjału wydaje się korzystne także w zwalczaniu stanów zapalnych OUN towarzyszących depresji.

Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Władysław Lasoń

Pracownicy naukowcy: prof. dr hab. Bogusława Budziszewska – Kierownik Pracowni Immunoendokrynologii, prof. dr hab. Agnieszka Basta-Kaim, prof. dr hab. Marta Kubera, dr hab. Małgorzata Kajta, dr Danuta Jantas, dr Joanna Ślusarczyk (od 11.01.2016)

Pracownicy badawczo-techniczni: dr Katarzyna Głombik, dr Katarzyna Kotarska, dr Monika Leśkiewicz, dr Magdalena Regulska

Pracownik inżynierjno-techniczny: Barbara Korzeniak

Doktoranci: mgr Katarzyna Chamera, mgr Jakub Chwastek, mgr Katarzyna Curzytek, mgr inż. Jan Detka, mgr Weronika Duda (do 30.09.2016), mgr inż. Anna Kurek, mgr inż. Joanna Rzemieniec, mgr Joanna Ślusarczyk (do 30.03.2016), mgr inż. Ewa Trojan, mgr Agnieszka Wnuk

NAJWAŻNIEJSZE OSIĄGNIĘCIA BADAWCZE W 2016 ROKU

1. Wykazanie roli zaburzeń w interakcjach neuronalno-mikroglejowych w zwierzęcym modelu depresji.
2. Wykazanie obniżenia ekspresji dehydrogenazy pirogronianowej i aktywności kompleksu IV oksydazy cytochromu C w hipokampie u zwierząt w modelu depresji.

DZIAŁALNOŚĆ STATUTOWA

Wstępna ocena komponenty neuroimmunoendokrynnej w zwierzęcym modelu pozwalającym ocenić tendencyjność poznawczą szczurów oraz badania *in vitro* z wykorzystaniem linii komórkowych

W ostatnich latach coraz więcej dowodów doświadczalnych wskazuje na znaczący wpływ procesów poznawczych na zdrowie zarówno psychiczne, jak i fizyczne. Do takich procesów możemy zaliczyć tendencyjność poznawczą wyrażoną przez „ optymizm ” bądź „ pesymizm ”. Dotychczasowe badania epidemiologiczne wskazują, że optymiści żyją dłużej, a w pewnych jednostkach chorobowych (np. nowotwór głowy, szyi, piersi) mają większe szanse na powrót do zdrowia niż u pacjentów o pesymistycznym nastawieniu do życia. Wpływ optymistycznej postawy na funkcjonowanie układu odpornościowego nie był dotychczas badany w modelu zwierzęcym, pozwalającym ocenić tendencyjność poznawczą. Dlatego celem naszych badań była ocena aktywności układu odpornościowego u osobników płci męskiej szczepu Sprague Dawley, wyselekcjonowanych w teście interpretacji bodźca niejednoznacznego (współpraca z dr hab. Rafałem Rygulem, Instytut Farmakologii PAN, Zakład Badań Nowych Leków, Pracownia Neurobiologii Emocji i Procesów Poznawczych). Wykazaliśmy, że zwierzęta „optymistyczne” charakteryzują się większą względną masą śledziony i grasicy oraz większą aktywnością proliferacyjną splenocytów w odpowiedzi na stymulację mitogenem, w porównaniu ze szczurami „pesymistycznymi”. Ponadto analiza profilu wydzielniczego splenocytów badanych zwierząt wykazała, że komórki śledziony wyizolowane od szczurów „optymistycznych” produkują mniejszą ilość takich cytokin prozapalnych i chemokin, jak: interleukina (IL)-1 α , IL-1 β , IL-6, interferon (IFN)- γ , LIX (ang. *Lipopolysaccharide-induced CXC chemokine*), TCK-1 (ang. *Thymus Chemokine 1*), MIP-3 α (ang. *Macrophage Inflammatory Protein-3 α*) oraz IL-1 R6, IL-4, jak również neurotrofiny (czynnika wzrostu nerwów β -NGF, ang. *Nerve growth factor*), receptora dla prolaktyny czy selektyny leukocytarnej. Jednocześnie splenocyty „optymistów” produkują więcej IL-2, cytokiny, która stymuluje proces proliferacji limfocytów oraz produkcję dopaminy. Wstępne badania z wykorzystaniem dwóch linii komórkowych zróżnicowanych pod względem wydzielania dopaminy (wzrost aktywności układu dopaminergicznego wiązany jest z optymizmem): mysiej, hipokampalnej linii HT-22 – nieprodukującej dopaminy oraz unieśmiertelnionej, ludzkiej, dopaminergicznej linii komórkowej SH-SY5Y wykazały, że linia komórkowa SH-SY5Y produkuje trzy razy więcej cytokiny przeciwzapalnej IL-10 niż cytokiny prozapalnej IL-6.

I ZADANIA BADAWCZE ZREALIZOWANE PRZEZ MŁODYCH NAUKOWCÓW

a) Udział białka ATMIN w procesach neurodegeneracyjnych w modelach *in vitro* (mgr Jakub Chwastek)

Przeprowadzone w naszym laboratorium badania wykazały, że kinaza ATM może w zależności od modelu uszkodzenia przeciwnie modulować odpowiedź komórek nerwowych na stres oksydacyjny. Specyficzny inhibitor ATM, KU-55933, działał ochronnie na różnicowane rotenonem (RA) komórki SH-SY5Y w modelu uszkodzeń indukowanych H₂O₂, natomiast w modelu z użyciem Rot nasilał jego toksyczność. Ponadto neuroprotektoryjne efekty KU-55933 potwierdzono w modelu mysich komórek ziarnistych mózdzku (CGC) poddanych działaniu H₂O₂. Wyniki pomiaru ekspresji mRNA oraz białka ATMIN w komórkach RA-SH-SY5Y oraz w CGC poddanych działaniu H₂O₂ i Rot wskazują na obniżenie ekspresji ATMIN po zastosowaniu obu czynników uszkodzających. Dodatkowo zaobserwowaliśmy obecność białka ATMIN we frakcji cytoplazmatycznej komórek RA-SH-SY5Y uszkodzonych H₂O₂.

b) Badanie mechanizmu działania leków przeciwdepresyjnych w komórkowym modelu alergii kontaktowej z wykorzystaniem pierwotnych hodowli komórkowych (mgr Katarzyna Curzytek)

Badania zostały przeprowadzone na 8 samcach i 8 samicach myszy szczepu C57BL/6J. Od myszy pobrano takie narządy limfatyczne, jak: pachowe węzły chłonne, śledzionę i grasnicę, które posłużyły do założenia hodowli komórkowych. Komórki stymulowano za pomocą lipopolisacharydu (LPS), mieszaniny cytokin prozapalnych TNF- α /IFN- γ oraz dinitrofluorobenzenem (DNFB). Dotychczas wykazano, że pod wpływem stymulacji LPS dochodzi do wzrostu aktywności metabolicznej (test redukcji soli tetrazolowej, MTT) we wszystkich badanych typach komórek, a użyte w hodowli leki przeciwdepresyjne (flouksetyna, dezypramina, imipramina) obniżają tę aktywność. Takich różnic nie wykazano w przypadku dwóch pozostałych stymulantów. Zebrane nadsączka znad hodowli komórkowych posłużą do dalszych oznaczeń biochemicznych.

c) Badanie roli enzymów łańcucha oddechowego w zwierzęcym modelu depresji (mgr inż. Jan Detka)

Celem zadania było określenie, czy stres prenatalny jako zwierzęcy model depresji wpływa na aktywność kompleksu IV oksydazy cytochromu c w korze czołowej i hipokampie u szczurów oraz czy zmienia działanie w życiu dorosłym bodźców stresowych (stresu ostrego, obciążenia glukozą) na aktywność tego kompleksu. Wykazano, że stres prenatalny istotnie obniża aktywność kompleksu IV w hipokampie, najsilniej u zwierząt otrzymujących glukozę i niepoddawanych

stresowi ostremu. Żaden z badanych czynników stresowych nie wpłynął znacząco na aktywność tego kompleksu w korze czołowej. Uzyskane wyniki wskazują, że stres prenatalny może obniżać proces fosforylacji oksydacyjnej w hipokampie, natomiast nie wywiera takiego działania w korze czołowej.

d) Wpływ cukrzycy indukowanej streptozotocyną oraz chronicznych podań myriocinu na poziom insuliny i jej receptora w korze prefrontalnej i hipokampie szczurów (dr Katarzyna Głombik)

Celem badań było określenie poziomu insuliny i jej receptora w formie całkowitej oraz aktywnej w korze czołowej i hipokampie szczurów Wistar z cukrzycą oraz po chronicznych podaniach myriocinu – inhibitora syntezy sfingolipidów. Badania biochemiczne przeprowadzono metodą immunoenzymatyczną ELISA w homogenatach tkankowych. Wykazano, że cukrzyca oraz chroniczne podania inhibitora syntezy sfingolipidów nie mają wpływu na poziom insuliny w korze czołowej i hipokampie. Zaobserwowano natomiast obniżenie poziomu receptora insuliny w obu badanych strukturach u szczurów z cukrzycą, co może świadczyć o zaburzeniach gęstości i funkcji tego receptora. Ponadto długotrwałe podania myriocinu normalizowały poziom receptora dla insuliny zarówno w korze czołowej, jak i hipokampie.

e) Wpływ kortykosteronu na syntezę BDNF w hodowli pierwotnej komórek mikrogleju (mgr inż. Anna Kurek)

Glikokortykoidy odgrywają istotną rolę w regulacji syntezy wielu czynników wzrostu, w tym czynnika wzrostu pochodzenia mózgowego (BDNF). Celem prowadzonych doświadczeń było określenie działania kortykosteronu na syntezę BDNF w hodowlach pierwotnych komórek mikrogleju. Hodowle pierwotne komórek mikrogleju zakładane były z tkanki mózgowej uzyskanej od 1–2-dniowych szczurzych osesków kontrolnych oraz poddawanych prenatalnemu stresowi. Badania pozwoliły na wstępne określenie wpływu różnych stężeń kortykosteronu (0,1 μM ; 1 μM ; 10 μM) na wydzielanie BDNF przez komórki mikrogleju. Wykazano, że kortykosteron nie zmienia wydzielania BDNF z komórek mikrogleju pochodzących od zwierząt kontrolnych i prenatalnie stresowanych.

f) Zweryfikowanie udziału receptora PPAR- γ w neuroprotektoryjnych efektach działania raloksifenu (mgr inż. Joanna Rzemieniec)

W celu zbadania zaangażowania receptora PPAR- γ w neuroprotektoryjne efekty działania raloksifenu komórki nerwowe myszy w hodowli *in vitro* poddano działaniu selektywnych antagonistów i agonistów dla PPAR-y oraz przeprowadzono wyciszenie ekspresji tego receptora przy użyciu specyficznego siRNA. W badaniach wykazano, że raloksifen (1 μM) hamował indukowany hipoksją wzrost uwalniania dehydrogenazy mleczanowej. W komórkach z wyciszoną ekspresją PPAR- γ neuroprotektoryjny potencjał raloksifenu był słabszy o 20% w sto-

sunku do efektu obserwowanego w komórkach typu dzikiego. Na podstawie wykonanych badań przypuszcza się, że receptor PPAR- γ może być częściowo zaangażowany w neuroprotektoryjne działanie raloksifenu w warunkach hipoksji.

g) Ocena roli inflammasomu NLRP3 w przeciwzapalnych mechanizmach działania leków przeciwdepresyjnych w zwierzęcym modelu depresji (mgr inż. Ewa Trojan)

Celem projektu było określenie, czy nasilona aktywacja zapalna obserwowana w zwierzęcym modelu depresji opartym na procedurze stresu prenatalnego związana jest z zaburzeniami ilości i funkcji kompleksów inflammasomu NLRP3. Po weryfikacji behawioralnej modelu depresji (test Porsolta) badania prowadzone były *in vivo* u dorosłych 3-miesięcznych samców – potomstwie matek kontrolnych i stresowanych w ciąży. Badania pokazały, że stres prenatalny prowadzi do wzrostu ekspresji i poziomu wszystkich podjednostek inflammasomu NLRP3: (NLR, ASC i proteazy kaspazy-1) w korze czołowej i hipokampie. W dalszych badaniach planujemy określić ekspresję i poziom podjednostek inflammasomu NLRP3 po chronicznych podaniach wybranych leków przeciwdepresyjnych.

h) Ocena roli kaspazy 3 w mechanizmach działania tianeptyny w hodowlach pierwotnych mikrogleju (dr Joanna Ślusarczyk)

Celem badań było określenie roli aktywacji kaspazy-3 w hodowlach pierwotnych mikrogleju stymulowanych lipopolisacharydem (LPS) po inkubacji z wybranymi stężeniami tianeptyny – atypowego leku przeciwdepresyjnego. Najnowsze dane literaturowe sugerują kluczową rolę pobudzenia tego enzymu nie tylko w procesach apoptotycznych, ale również w mechanizmach aktywacji komórek mikroglejowych. W naszych badaniach pokazaliśmy, iż endotoksyna bakteryjna LPS powoduje zwiększenie poziomu białka p19/p12 kaspazy-3, formy związanej z pobudzeniem zapalnym mikrogleju. Co bardzo interesujące, tianeptyna w obu badanych dawkach powodowała zahamowanie powstawania tego kompleksu. Dodatkowo zastosowany lek przeciwdepresyjny obniżał aktywację kinazy PKC δ . Tym samym nasze badania przyczyniły się do poznania nowego mechanizmu działania tianeptyny.

i) Zbadanie wpływu benzofenonu-3 na funkcję i ekspresję receptora PPAR γ w komórkach nerwowych myszy (mgr Agnieszka Wnuk)

Benzofenon-3 (BP-3) jest jednym z najczęściej używanych chemicznych filtrów UV, ale niewiele wiadomo o jego wpływie na komórki nerwowe. Zaburzenie ekspresji lub aktywności receptora Ppary jest związane z chorobami neurodegeneracyjnymi. Przeprowadzone badania wykazały spadek ekspresji mRNA i białka receptora Ppary w komórkach nerwowych myszy poddanych 6–24 godz. ekspozycji na 25 μ M BP-3. Zastosowanie selektywnego antagonisty (1 μ M GW

9662) względnie wyciszenie receptora Ppary z użyciem specyficznego siRNA wzmocniało efekty działania BP-3, co stwierdzono w odniesieniu do aktywności kaspazy-3 i dehydrogenazy mleczanowej. Badania te udowodniły, że Ppary odgrywa ważną neuroprotekcijną rolę na wczesnych etapach rozwoju układu nerwowego.

GRANTY

Grant NCN nr 2015/19/B/NZ7/02 394

Określenie roli białek neuronalno-mikroglejowych CX3CL1-CX3CR1 oraz CD200-CD200R w molekularnych mechanizmach działania leków przeciwpsychotycznych w neurorozwojowych modelach schizofrenii: badania *in vivo* i *in vitro*

Kierownik grantu: prof. Agnieszka Basta-Kaim

W ramach projektu, którego realizacja rozpoczęła się w lipcu 2016 roku, badana jest rola interakcji neuronalno-mikroglejowych w patomechanizmach schizofrenii oraz efektach działania leków przeciwpsychotycznych. W projekcie stosowane są dwa neurorozwojowe modele schizofrenii: oparty na podaniach ciężarnym samicom szczurów śródskórnie endotoksyny bakteryjnej (LPS) w dawce 1 mg/kg, co drugi dzień, począwszy od 7. dnia ciąży aż do dnia poprzedzającego poród, oraz drugi model, którego istotą jest podanie komponenty wirusowej Poli I:C samicom w 15. dniu ciąży.

Dotychczas przeprowadzone badania *ex vivo* w hodowlach organotypowych kory czołowej zakładanych od 6–7-dniowego potomstwa po prenatalnych podaniach LPS oraz od potomstwa kontrolnego, wykazały, że prenatalne podania LPS-u nasilają stymulację wywołaną dodaniem do hodowli organotypowych lipopolisacharydu (1 ug/ml), co wyrażone jest zwiększoną syntezą tlenku azotu (NO, metodą Griessa), ekspresją genów (*real-time* PCR) oraz produkcją cytokin zapalnych TNF-alfa oraz IL-6 (metoda ELISA) w porównaniu z hodowlami uzyskanymi od potomstwa matek kontrolnych.

Badania pokazały także, że risperidon (1uM) dodany do hodowli organotypowych na 24 godz. istotnie statystycznie obniża indukowaną podaniem lipopolisacharydu syntezę NO oraz cytokin prozapalnych, a działanie jego jest efektywniejsze w przypadku hodowli organotypowych kory czołowej uzyskanych od zwierząt po prenatalnej ekspozycji na LPS. Można sugerować, że prenatalne podania LPS zmieniają wrażliwość komórek kory czołowej potomstwa na dzia-

łanie czynników zapalnych oraz modulują działanie atypowego leku przeciwpsycho-
tycznego – risperidonu.

Grant NCN nr 2014/13/B/NZ7/02 278

**Opracowanie zwierzęcego modelu współwystępowania depresji
i otyłości**

Kierownik grantu: prof. Bogusława Budziszewska

Celem prowadzonych badań było określenie aktywności osi HPA w modelu współ-
występowania depresji i otyłości. Badania prowadzono u dorosłych samców szczura
szczepu Sprague Dawley pochodzących od matek stresowanych w ostatnim tygo-
dniu ciąży oraz samic kontrolnych. Zwierzęta poddawane prenatalnemu stresowi
podzielono na grupy odpowiadające na stres prenatalny znamienym wydłuże-
niem czasu bezruchu w teście wymuszonego pływania i zwierzęta nieodpowiada-
jące na stres. Połowa zwierząt z każdej z tych grup otrzymywała dietę standardową,
a pozostałe dietę wysokotłuszczową. Na tym etapie badań oznaczano w hipokam-
pie i korze czołowej metodą ELISA stężenie kortykosteronu, a metodą Western
blot poziom receptorów dla glikokortykoidów (GR), białek wchodzących w skład
kompleksu GR i regulujących jego funkcję – immunofiliny FKBP-51 oraz izoform
białka Bag-1. Wykazano, że żaden z badanych czynników (stres prenatalny, dieta
wysokotłuszczowa) nie wpływa na poziom GR w hipokampie, natomiast stres pre-
natalny obniża ekspresję GR w korze czołowej. Nie obserwowano znamienych
różnic w poziomie immunofiliny FKBP-51 w żadnej z badanych struktur mózgu.
Spośród badanych izoform białka Bag-1 stres prenatalny obniżał jedynie poziom
Bag-1M w korze przedczołowej. Uzyskane wyniki wskazują, że obniżenie syntezy
białka Bag-1M hamującego funkcję GR, które może być przyczyną zbyt silnego
działania glikokortykoidów w korze czołowej zwierząt poddawanych stresowi pre-
natalnemu, jest jednak częściowo ograniczane przez zmniejszenie poziomu GR.

Grant NCN 2014/13/N/NZ6/00 639

**Analiza poziomu ekspresji białek związanych ze stanem zapalnym
w stymulowanych keratynocytach i komórkach dendrytycznych
oraz badanie wewnątrzkomórkowych szlaków sygnału związanych
z działaniem analizowanych leków przeciwdepresyjnych**

Kierownik grantu: mgr Katarzyna Curzytek

Badania przeprowadzono na dwóch liniach komórkowych: ludzkiej linii kera-
tynocytów HaCaT i mysiej linii prekursorów komórek dendrytycznych JAWSII.

Dotychczas w hodowlach keratynocytów HaCaT wykazano, że pod wpływem stymulacji lipopolisacharydem (LPS, 3 µg/ml), mieszaniną ludzkich cytokin prozapalnych: interferonu (IFN)-γ oraz czynnika martwicy nowotworu α (ang. *tumor necrosis factor*) TNF-α (10 ng/ml) oraz dinitrofluorobenzenem (DNFB, 1 µM) dochodzi do wzmożonej produkcji cytokin prozapalnych, chemokin i ekspresji powierzchniowych białek adhezyjnych, których poziom jest normalizowany po użyciu takich leków przeciwdepresyjnych, jak: fluoksetyna (0,1 i 0,5 µM) dezypramina (1 i 5 µM) oraz imipramina (1 µM). To hamujące działanie użytych leków przeciwdepresyjnych na prozapalną odpowiedź na stymulację jest związane między innymi z hamowaniem kinaz NIK (*NFκB Inducing Kinase*) i IKKα/β (*IκB kinase α/β*), aktywujących czynnik transkrypcyjny NFκB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*). Z użyciem linii komórkowej JAWS II wykazano dotychczas, że stymulacja LPS (50 ng/ml), mieszaniną mysich cytokin prozapalnych IFN-γ/TNF-α (5 ng/ml) oraz DNFB (1 µM) wpływa na wydzielanie takich cytokin prozapalnych, jak IL-1β oraz IL-6, a fluoksetyna (1 i 5 µM), dezypramina (1 i 5 µM) oraz imipramina (5 µM) hamują wydzielanie tych cytokin. Uzyskane wyniki sugerują, że leki przeciwdepresyjne mogą efektywnie hamować procesy zapalne, przebiegające zarówno z udziałem keratynocytów, jak i komórek dendrytycznych, komórek zaangażowanych w proces powstawania i wywoływania reakcji nadwrażliwości kontaktowej.

Grant NCN nr 2012/07/N/NZ7/04 394

Zbadanie wpływu agonistów receptora GLP-1R na ekspresję genu kortykoliberyny. Badanie wewnątrzkomórkowych ścieżek zaangażowanych w przekazywanie sygnału w komórkach

Kierownik grantu: mgr inż. Jan Stanisław Detka

Badania przeprowadzono na mysiej linii neuronów podwzgórza mHypoA-2/12, transfekowanej plazmidem pCRHluc-663, zawierającym sekwencję ludzkiego genu kortykoliberyny (CRH), sprzężoną z genem reporterowym – lucyferazą.

W hodowlach komórkowych zbadano wpływ glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) oraz eksendyny-4 w stężeniach 20 nM i 200 nM. Oba związki były dodawane do pożywki hodowlanej na 6 godzin i 24 godziny. Wpływ agonistów receptora GLP-1 na aktywność promotora genu CRH badano w warunkach podstawowych, przy stymulacji forskoliną (aktywator ścieżki cAMP/kinaza białkowa A, będącej główną drogą aktywacji genu CRH w warunkach stresu), hamowania przez deksametazon oraz w warunkach stymulacji aktywacji genu przez forskolinę i hamowania jego aktywności przez deksametazon.

Forskolina dodawana do medium hodowlanego na 6 godzin w stężeniu końcowym 10 μM podnosiła bazalną aktywność promotora genu CRH. Deksametazon w stężeniu 5 μM nie miał wpływu na ekspresję genu reporterowego w hodowli kontrolnej, natomiast istotnie hamował aktywność promotora przy stymulacji forskoliną.

W żadnym z badanych stężeń agoniści receptora GLP-1R nie wpłynęli istotnie na podstawową aktywność promotora genu CRH. Nie obserwowano również ich wpływu na aktywność badanego genu w warunkach hamowania przez deksametazon i aktywacji ścieżki cAMP/PKA. Otrzymane wyniki wskazują, że hormony inkretynowe wspomagające metabolizm węglowodanów nie zaburzają syntezy kortykoliberyny zarówno w warunkach podstawowych, jak i w stresie.

Grant NCN nr 2015/19/B/NZ7/02 449

Zbadanie neurotoksycznych i apoptotycznych efektów działania triklokarbanu i DDE w komórkach nerwowych myszy w hodowli pierwotnej *in vitro*. Ustalenie zależności między neurotoksycznymi efektami działania triklokarbanu i DDE a procesem autofagii

Kierownik grantu: dr hab. Małgorzata Kajta

Obserwowany ostatnio znaczny wzrost liczby przypadków autyzmu, zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) czy trudności w uczeniu się i agresji zwrócił uwagę badaczy i klinicystów na występujące w środowisku substancje hormonalnie czynne i ich możliwy wpływ na funkcjonowanie układu nerwowego. Dowiedziono, że oprócz zaburzania funkcji endokrynnych i działania jak „*endocrine disrupting chemicals*”, wiele z tych substancji upośledza neuroprzebieżność i tworzenie sieci neuronalnych, a więc działa jak „*neural disrupting chemicals*”. Mimo dowodów na obecność triklokarbanu i DDE w tkankach człowieka, wiedza na temat wpływu tych substancji na układ nerwowy, zwłaszcza na wczesnych etapach rozwoju, jest niewielka. Brakuje również systematycznych i kompleksowych badań nad mechanizmami działania triklokarbanu i DDE, zarówno w odniesieniu do procesów apoptozy, jak i autofagii. Pierwszy etap realizacji projektu miał na celu wyselekcjonowanie najniższych stężeń triklokarbanu i DDE, które będą wywoływać efekty toksyczne i apoptotyczne wobec komórek nerwowych myszy w hodowli pierwotnej *in vitro*. Po oszacowaniu wpływu triklokarbanu i DDE (0,1–100 μM) na komórki nerwowe kory nowej podobne doświadczenia przeprowadzono na hodowlach komórek hipokampa. Wykonano pomiary błonowego potencjału mitochondrialnego, aktywności kaspazy-3 i dehydrogenazy mleczanowej, a także wybarwiono autofagolizosomy. Z naszych badań wynika, że triklokarban i DDE działają neuro-

toksycznie, indukują apoptozę i zaburzają autofagię w embrionalnych komórkach nerwowych gryzoni.

Grant NCN nr 2015/17/N/NZ7/00 924

Rola inflammasomu NLRP3 w mechanizmach działania leków przeciwdepresyjnych – badania w zwierzęcym modelu depresji

Kierownik grantu: mgr inż. Ewa Trojan

Realizacja grantu rozpoczęła się w marcu 2016 roku. Celem projektu jest określenie, czy nasilona aktywacja zapalna obserwowana w zwierzęcym modelu depresji związana jest z zaburzeniami w ilości i funkcji kompleksów inflammasomu NLRP3. Do badań w projekcie wykorzystany został uznany i szeroko opisany w literaturze zwierzęcy model depresji oparty na procedurze stresu prenatalnego, która polegała na poddaniu ciężarnych samic stresowi unieruchomienia (w plastikowych cylindrach) i mocnego oświetlenia (dwie lampy 150 W) trzy razy dziennie, począwszy od 14. dnia ciąży do dnia wykotu.

Po weryfikacji behawioralnej modelu depresji (test Porsolta) badania prowadzone były *in vivo* u dorosłych 3-miesięcznych samców – potomstwie matek kontrolnych i stresowanych w ciąży. Zwierzętom przez 14 dni podawano wybrane leki przeciwdepresyjne o różnym mechanizmie działania (desipramina, fluoksetyna, reboksetyna oraz tianeptyna, 1 × dziennie 10 mg/kg masy ciała *i.p.*) z uwzględnieniem odpowiednich grup kontrolnych. Następnie pobrano struktury mózgu (kora czołowa, hipokamp) do oznaczeń biochemicznych (RealTime PCR, ELISA oraz Western-blot). Wstępne badania wskazują, że stres prenatalny prowadzi do aktywacji zapalnej wyrażonej wzrostem poziomu cytokin prozapalnych (IL-1b, IL-18). Ponieważ aktywacja inflammasomu NLRP3 odgrywa kluczową rolę w przekształcaniu form niedojrzałych (pro) do form dojrzałych wymienionych cytokin w dalszych badaniach w pobranych strukturach oznaczane będą podjednostki ASC, kaspaza-1 oraz NLRP3.

Grant NCN nr 2014/13/N/NZ7/00 279

Ocena wpływu cukrzycy matki na aktywację inflammasomu NLRP3 w mózgu potomstwa

Kierownik grantu: dr Katarzyna Głombik

W 2016 roku kontynuowano badania w ramach grantu Preludium, którego realizacja rozpoczęła się w marcu 2015. Badania prowadzono na zwierzęcym modelu cukrzycy występującej podczas ciąży. Cukrzycę wywoływano jednorazowym

podaniem streptozotocyny (STZ) samicom szczurów Wistar w dawce 45 mg/kg *i.p.* Indukcję cukrzycy weryfikowano na podstawie pomiaru poziomu glukozy we krwi (>350 mg/dl). Następnie samice z cukrzycą oraz kontrolne kojarzono ze zdrowymi samcami. Dalsze badania prowadzono na 6–7-dniowym potomstwie matek kontrolnych i cukrzycowych. Z hipokampów wyizolowanych od noworodków zakładano hodowle organotypowe. Badania *in vitro* prowadzono w warunkach bazalnych i z wykorzystaniem LPS-u- endotoksyny bakteryjnej, którego używano do wywoływania aktywacji zapalnej – w hodowli. W badaniach stosowano także leki przeciwcukrzycowe (metforminę i gliburyd). Wykazano, że skrawki pochodzące od matek z cukrzycą są bardziej podatne na uszkodzenia i procesy zapalne indukowane LPS-em. W hodowli oznaczono szereg cytokin pro- i przeciwzapalnych (IL-6, TNF α , IL-1 β , IL-18), wykazując istotne nasilenie procesów zapalnych w hodowli po stymulacji endotoksyną bakteryjną. Pokazano, że produkcja IL-6 pod wpływem LPS-u w skrawkach STZ w porównaniu z kontrolnymi była istotnie wyższa. Stosowane leki były efektywne w hamowaniu wydzielania większości cytokin prozapalnych, a ponadto protekcja ta była istotnie wyższa w przypadku niektórych cytokin (np. IL-1 β , IL-6) w hodowlach pochodzących od matek z cukrzycą niż w hodowlach kontrolnych. Pokazano także, że użyte leki wykazują działanie modulujące i przeciwapoptotyczne w badanych skrawkach, szczególnie silne w przypadku hodowli pochodzących od potomstwa matek z cukrzycą.

Grant NCN nr 2014/13/N/NZ4/04 845

Ocena wpływu benzofenonu-3 (BP-3) na ekspresję receptorów estrogenowych (ER α , ER β , GPR30) i receptorów retinoidowych typu X (RXR α , β , γ) w komórkach nerwowych kory nowej myszy *in vitro*

Kierownik grantu: mgr Agnieszka Wnuk

Analiza profilu epigenetycznego komórek nerwowych w odpowiedzi na BP-3.

Benzofenon-3 (BP-3) jest jednym z najczęściej używanych filtrów UV na świecie, jednakże wiedza na temat wpływu tej substancji na układ nerwowy jest znikoma. Zwłaszcza zaś brakuje systematycznych i kompleksowych danych dotyczących roli receptorów estrogenowych i receptorów retinoidowych typu X w efektach działania tej substancji. Kolejny etap realizacji projektu został poświęcony indukowanym przez BP-3 zmianom w poziomie ekspresji mRNA i białek receptorów (*Era*, *Er β* , *Gpr30*, *Rxra*, *Rxr β* i *Rxry*). Analiza ekspresji została wykonana w komórkach kory nowej myszy poddawanych ekspozycji na BP-3 w warunkach *in vitro*. Poziom ekspresji genów został zbadany po upływie 3–24 godz. od działania BP-3, zaś białek po 24 godz. ekspozycji. Ponadto projekt przewidy-

wał zbadanie wpływu BP-3 (24 godz. ekspozycja *in vitro*) na poziom metylacji DNA komórek nerwowych. Na podstawie wykonanych doświadczeń wykazano, że BP-3 zastosowany w stężeniach odpowiadających jego akumulacji w ludzkiej tkance tłuszczowej hamuje ekspresję receptorów Era, Gpr30, Rxr β i Rxry, a równocześnie stymuluje ekspresję receptorów Er β i Rxra. Ponadto poziom całkowitej metylacji DNA uległ obniżeniu po ekspozycji na BP-3, co oznacza, że BP-3 może mieć daleko idące konsekwencje na późniejszych etapach rozwoju układu nerwowego.

Grant norweski NanoNeucar Pol-Nor/199 523/64/2013 Nanoparticulate delivery systems for therapies against neurodegenerative diseases

- Zadanie nr 4. Estimation of nanoparticulate delivery system in efficacy of putative neuroprotectants in in-vitro models

Kierownik grantu: prof. Władysław Lason

W komórkach SH-SY5Y badano skuteczność neuroprotekcijną nanokapsulek polimerowych (LbL) zawierających kurkuminę (Cur), kwas undecylenowy (UDA) oraz cyklosporynę A (CsA) oraz nanokapsulek polycaprolaktonowych (PCL) zawierających UDA w modelu uszkodzeń wywołanych nadtlaniem wodoru (H₂O₂) lub staurosporyną (St). Wykazano działanie ochronne nanokapsulek LbL z Cur i CsA w modelu uszkodzeń wywołanych H₂O₂ oraz nanokapsulek typu LbL i PCL zawierających UDA w modelu uszkodzeń wywołanych St, efekty ilościowe podobne do działania tych substancji w formie wolnej, natomiast osiągnięte w niższych stężeniach. Porównując skuteczność typu nanonośnika, kapsułki LbL zawierające UDA były bardziej bezpieczne i wywoływały lepszy efekt ochronny niż kapsułki typu PCL w modelu uszkodzeń wywołanych St. Uzyskane dane wskazują, że enkapsulacja związków neuroprotekcyjnych zwiększa ich potencjał ochronny, aczkolwiek efekt ten nie jest uniwersalny, w niektórych przypadkach zależny od typu nanonośnika, substancji neuroprotekcyjnej lub modelu uszkodzeń komórek.

Zakład Neurofarmakologii Molekularnej

Pracownicy naukowi: prof. dr hab. Ryszard Przewłocki, dr hab. Jan Rodriguez Parkitna – Kierownik Pracowni Modeli Transgenicznych, dr hab. Barbara Ziółkowska, dr Sławomir Gołda (grant), dr Michał Korostyński, dr Marcin Piechota, mgr Justyna Barut (grant)

Pracownik badawczo-techniczny: dr Wiktor Bilecki

Pracownicy inżynieryjno-techniczni: dr Wojciech Solecki (grant), dr Magdalena Tertil (grant), mgr Lidia Radwan, mgr Urszula Skupio (grant), mgr Agnieszka Wawrzczak-Bargieła (grant), mgr Łukasz Szumiec, Dżesika Hoinkis (do 31.08.2016)

Doktoranci: mgr Przemysław Cieślak, mgr Kamila Jastrzębska, mgr Klaudia Szklarczyk-Smolana (do 30.09.2016), mgr Magdalena Zygmunt

NAJWAŻNIEJSZE OSIĄGNIĘCIA BADAWCZE W 2016 ROKU

Wyniki badań dwóch szczepów myszy wsobnych (C57BL/6J i SWR/J) wskazały na interakcję systemów opioidowych i glukokortykoidów w kształtowaniu indywidualnych różnic w strategiach radzenia sobie ze stresem. Nasiloną aktywność endogennego układu opioidowego wydaje się towarzyszyć kształtowaniu aktywnych strategii, a aktywacja systemu glukokortykoidowego – rozwojowi strategii pasywnych (Szklarczyk i wsp., 2016).

DZIAŁALNOŚĆ STATUTOWA

Transkrypcyjne profile działania glukokortykoidów w ośrodkowym układzie nerwowym

Hormony steroidowe działają na ośrodkowy układ nerwowy, wywołując zmiany ekspresji genów. Jednym z ważniejszych receptorów, na które działają hormony steroidowe, jest receptor glukokortykoidowy. Kortykosteron działając na receptory glukokortykoidowe, wywołuje zmiany transkrypcji specyficznych genów, charakterystyczne dla różnych tkanek organizmu. Identyfikacja genów specyficznie regulowanych przez aktywację glukokortykoidową w ośrodkowym układzie nerwowym pozwoliła scharakteryzować ośrodkowe transkrypcyjne mechanizmy działania glukokortykoidów w mózgu na tle innych tkanek. W ramach projektu przeprowadzono analizę zmian ekspresji genów po podaniu deksametazonu (specyficznego agonisty receptora GR) w różnych tkankach myszy C57BL/6J – nerkach, wątrobie, mięśniach, tkance tłuszczowej, korze nadnerczy, płucach, przysadce oraz w podwzgórzu. Przy wykorzystaniu dwuczynnikowej analizy wariancji dla czynników tkanka i traktowanie zidentyfikowaliśmy 470 transkryptów dla czynnika traktowanie (przy progu 1% FDR oraz krotności zmiany \log_2 większe od jeden w przynajmniej jednej tkance) oraz 446 transkryptów z istotną interakcją (1% FDR). Te dwie listy nakładają się znacząco (331 nałożonych transkryptów). Dlatego do dalszych analiz połączono te dwie listy, uzyskując zestaw 585 transkryptów regulowanych przez deksametazon. Zidentyfikowane transkrypty podzielono na 16 grup na podstawie wspólnego profilu ekspresji. Spośród zidentyfikowanych profili można wymienić grupy genów odpowiedzialne za hamowanie stanu zapalnego, metabolizm cukru, detoksykację oraz różnicowanie komórek. Grupy genów są także zróżnicowane pod względem mechanizmów regulacji transkrypcji. Receptor glukokortykoidowy jako czynnik transkrypcyjny jest bezpośrednio zaangażowany przez wiązanie do DNA w grupach genów regulowanych niespecyficznie w różnych tkankach. Natomiast geny regulowane specyficznie w różnych tkankach wymagają innych mechanizmów regulacji. Odpowiedź transkrypcyjna podwzgórza była najniższa spośród wszystkich badanych tkanek, co prawdopodobnie związane jest z barierą krew–mózg. Spośród genów, których ekspresja uległa zmianie specyficznie w podwzgórzu, można wymienić transporter glukozy charakterystyczny dla podwzgórza (Slc2a1).

ZADANIA BADAWCZE ZREALIZOWANE PRZEZ MŁODYCH NAUKOWCÓW

a) Ze środków dla młodych naukowców zakupione zostały zaprojektowane przez nas sondy TaqMan wykrywające sekwencje DNA (genomowe) wiążące receptor dla glikokortykoidów (GR). Wykonane przez nas doświadczenie miało na celu wykrycie różnic w wiązaniu receptora GR do chromatyny pomiędzy pierwotnymi mysimi astrocytami a neuronami (dr M. Tertil).

b) W ramach realizacji jednego z zadań badawczych wchodzących w skład zaplanowanej pracy doktorskiej mgr Justyny Barut zakupiono odczynniki do izolacji Adult Brain Dissociation Kit, Miltenyi Biotec, nr kat. 130-107-677 – 1 op. Ten zestaw odczynników pozwoli nam wyizolować dojrzałe astrocyty z mózgu dorosłych myszy. Planowane są eksperymenty, dzięki którym zbadany zostanie wpływ morfiny chronicznej i odstawienia bezpośrednio na astrocyty hipokampalne myszy dzikich oraz myszy z obniżeniem ekspresji receptora glikokortykoidowego w astrocytach w hipokampie. Ponadto w ramach dotacji sfinansowane zostało uczestnictwo mgr Justyny Barut w konferencji ECNP w Wiedniu w dniach 17–20.09.2016 i w Joint Conference: The 13th International Symposium „Molecular basis of pathology and therapy in neurological disorders” i The 4th International Conference „Stem cells: therapeutic outlook for nervous system disorders” w Warszawie w dniach 17–18.11.2016.

c) Dzięki dotacji dla młodych naukowców zrealizowano zadanie badawcze: Farmakologiczne badania roli receptora glikokortykoidowego w rozwoju i nawrocie uzależnień lekowych (mgr U. Skupio).

GRANTY

Grant NCN SONATA nr 2011/03/D/NZ3/01 686

Regulacja plastyczności układu nerwowego poprzez alternatywną transkrypcję genów

Kierownik grantu: dr Michał Korostyński

Badania zmian transkrypcji wywołanych podaniem leków psychotropowych pozwalają zrozumieć molekularny mechanizm neuroplastyczności inicjującej procesy terapeutyczne. Celem prac było poznanie zmian ekspresji genów na poziomie poszczególnych jednostek transkrypcyjnych. Zbadano poziomy abundancji wszystkich znanych transkryptów kodujących produkty białkowe oraz różnego

typu regulatorowe RNA. Przeprowadzono porównanie transkryptomów jądra półleżącego oraz kory przedczołowej myszy poddanych działaniu wybranych leków psychotropowych (leków przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych oraz psychostymulujących). Uzyskane odczyty transkryptomów poddano zaawansowanej analizie bioinformatycznej. Określone zostały cztery główne wzorce ekspresji o specyficznym przebiegu zmian i potencjalnie wspólnych mechanizmach regulacji. Uzyskane wyniki pozwoliły na wstępne przyporządkowanie poszczególnych wzorów regulacji do konkretnych typów komórek nerwowych. Sporządzono listę kilkudziesięciu potencjalnych transkrypcyjnych wskaźników działania substancji psychoaktywnych na poziomie molekularnym. Zmiany ekspresji wybranych wariantów transkrypcyjnych zostały potwierdzone za pomocą metody ilościowego PCR (m.in. Dcl1, Map6, Mbp oraz Clk1). Wybrano krótki wariant transkrypcyjny genu Dcl1 do dalszych badań funkcjonalnych. Uzyskane wyniki wykazały związki poszczególnych profili molekularnych z farmakologicznymi właściwościami badanych leków. Badania pozwoliły na poznanie systemów kontroli regulacji transkrypcji genów aktywowanych w mózgu w wyniku działania leków psychoaktywnych.

Grant NCN OPUS nr 2011/03/B/NZ2/02 479

Molekularne podłoże udziału stresu w etiologii zaburzeń lękowych i afektywnych

Kierownik grantu: dr Michał Korostyński

Stres, zarówno przewlekły, jak i ostry, jest przyczyną zaburzeń funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego. Celem projektu było poznanie czynników neurobiologicznych oraz molekularnych, które predysponują do rozwoju chorób związanych ze stresem oraz określenie nowych sposobów leczenia zaburzeń potraumatycznych. W badaniach został wykorzystany zwierzęcy model zróżnicowanej odpowiedzi na bodziec stresowy u wsobnych szczepów myszy C57BL/6J i SWR/J. Na podstawie wyników testów behawioralnych określono cechy składowe aktywnych i pasywnych strategii radzenia sobie ze stresem. Metodą mikromacierzy przeprowadzono porównanie profili zmian ekspresji genów wywołanych stresem pomiędzy szczepami myszy o zróżnicowanych odpowiedziach behawioralnych. Zidentyfikowano kilkadziesiąt genów, których ekspresja ulega zmianie w kompleksie jąder migdałowych po ekspozycji na różnego typu bodźce stresowe. Na podstawie badań molekularnych wskazane zostały potencjalne punkty uchwytu dla farmakoterapii zaburzeń odstresowych. Przeprowadzone testy farmakologiczne potwierdziły możliwość modulacji odpowiedzi stresowej poprzez wpływ na endogenne układy opioidów oraz oś podwzgórze–przysadka–nadner-

cza (HPA). Zidentyfikowano substancje chemiczne, których zastosowanie może wywołać zmianę strategii radzenia sobie ze stresem w kierunku odporności na zaburzenia potraumatyczne (związki działające na receptory opioidowe oraz glikokortykoidowe). Na podstawie wyników badań zaproponowano neurobiologiczny mechanizm leżący u podłoża reakcji organizmu w sytuacji stresowej, oparty o współdziałanie systemów kontroli na poziomach układu endogennych opioidów oraz osi HPA.

Grant NCN HARMONIA nr 2012/06/M/NZ4/00 143
Plastyczność synaps glutaminianergicznyc
dopaminowych: mechanizm powstawania nałogów

Kierownik grantu: dr hab. Jan Rodriguez Parkitna

Zbadany został wpływ mutacji na zdolność nabywania odruchów instrumentalnych i pawłowowskich. Wyniki doświadczeń pokazały, że u zwierząt NR1DAT-CreERT2 pojawia się jedynie wybiórcze upośledzenie nabywania odruchów: spowolnione uczenie odruchów instrumentalnych, silnie osłabione nabywanie warunkowego wzmocnienia i prawdopodobnie ogólnie osłabiona reaktywność na bodźce. Nie zaobserwowaliśmy wyraźnego zmniejszenia motywacji lub zwiększonego dyskontowania wysiłku. Dane wskazują, że mutacja utrudnia nabywanie, lecz nie wyrażanie odruchów lub zachowań związanych z działaniem nagród. Przeprowadzono również doświadczenia mające wskazać na ewentualne efekty mutacji na zmiany w zachowaniu spowodowane działaniem alkoholu. Problemem okazała się awersja zwierząt traktowanych tamoksifenem do picia alkoholu. Po wyeliminowaniu etanolu z roztworu, w którym rozpuszczany jest tamoksifen, zwierzęta cechowała normalna preferencja picia alkoholu i nie różniły się zachowaniem od zwierząt kontrolnych.

Grant NCN SONATA BIS nr 2012/07/E/NZ3/01 785
Neuronalne mechanizmy patologii procesów motywacyjnych

Kierownik grantu: dr hab. Jan Rodriguez Parkitna

Wprowadzony został do badań model wyboru między dwoma wyborami ze zmiennym prawdopodobieństwem otrzymania nagrody (ang. *probabilistic reversal task*). Opracowaliśmy wariant testu przystosowany do klatek IntelliCage, w którym zwierzęta pozostające w grupie nie są poddawane deprywacji pokarmowej i praktycznie nie mają kontaktu z eksperymentatorem. Potwierdziliśmy, że w opracowanej przez nas metodzie zwierzęta w sposób znamienne częściej wybierały możliwość związaną z większym prawdopodobieństwem nagrody

i zmieniały preferencję wyboru, gdy prawdopodobieństwa nagrody były zamieniane. Oprócz tego kontynuowane były prace na wytworzeniu nowych genetycznie modyfikowanych myszy, szczepów NR1Tph2CreERT2 i D1-M/D-KD. W przypadku pierwszego z nich udało się uzyskać pierwsze osobniki, u których można indukować mutację, zaś w przypadku zwierząt D1-M/D-KD rozpoczęta została charakteryzacja behawioralna pierwszej wytworzonej kohorty.

Grant NCN MAESTRO nr 2013/08/A/NZ3/00 848

Molekularne mechanizmy działania hormonów stresu w rozwoju i nawrocie uzależnień lekowych

Kierownik grantu: prof. Ryszard Przewłocki

Celem projektu jest poznanie roli receptora glikokortykoidowego (GR) w mechanizmach ośrodkowego działania opioidów. Przy użyciu sekwencjonowania następnej generacji (NGS) zbadano profil zmian transkrypcyjnych w jądrze połączonej przegrody, w różnych fazach uzależnienia opioidowego u myszy C57BL/6J. Jednorazowe podanie morfiny (20 mg/kg, *i.p.*) wywoływało wzrost ekspresji genów aktywowanych przez stres (Fkbp5, Zbtb16, Tsc22d3, Slc2a1, Plin4), genów wczesnej odpowiedzi komórkowej (FOS, Fosl2) oraz grupę genów zaangażowanych w mechanizmy plastyczności neuronalnej, takich jak Camk1g, Trim2 lub Gpr83. Kolejnym celem było stwierdzenie, w których specyficznych rodzajach komórek nerwowych dochodzi do obserwowanych zmian transkrypcyjnych oraz czy zależą one od aktywacji receptora glikokortykoidowego GR. Z wykorzystaniem techniki sortowania komórek MACS oraz NGS przeprowadzono badania zmian transkryptomu po podaniu liganda receptora GR, deksametazonu. Analizy porównawcze wykazały, że znakomita większość indukowanych morfiną transkryptów ulega ekspresji w astrocytach (a jedynie nieliczne w neuronach) i zależy od receptora GR. Wyniki badań wskazują, że indukowane poprzez receptor GR w strukturach układu nagrody zmiany transkrypcyjne mogą być istotne w rozwoju uzależnienia od opioidów i stanowić potencjalne cele dla terapii uzależnień.

Grant NCN SONATA nr 2013/11/D/NZ4/02 371

Modulacja noradrenergiczna poszukiwania kokainy

Kierownik grantu: dr Wojciech Solecki

Zarówno stres, jak i ekspozycja na bodźce środowiskowe związane z narkotykiem wywołują głód narkotykowy oraz są najczęstszą przyczyną nawrotu przyjmowania substancji uzależniających po okresie abstynencji. Celem projektu jest ziden-

tyfikowanie neurobiologicznych mechanizmów regulujących zachowania poszukiwawcze kokainy w czasie abstynencji. Planujemy wykazać funkcje aktywności noradrenergicznej w polu brzusznej nakrywki (VTA) w poszukiwaniu kokainy w czasie abstynencji. W roku 2016 osiągnięto następujące cele: (1) zbadano efekty behawioralne podań agonisty i antagonisty receptora alfa1-adrenergicznego do VTA u szczurów w testach wolnego pola oraz poszukiwania kokainy; (2) zbadano efekty behawioralne podań antagonisty receptora alfa2-adrenergicznego i beta-adrenergicznego do VTA u szczurów w testach wolnego pola, oraz poszukiwania kokainy; (3) zbadano efekty behawioralne wspólnego podania agonisty receptora alfa1-adrenergicznego i antagonisty receptora alfa2-adrenergicznego do VTA u szczurów w teście poszukiwania kokainy. Ponadto (4) zbadano efekty jontoforetycznego podania selektywnych agonistów receptorów adrenergicznych do VTA na aktywność neuronalną VTA; (5) zbadano efekty zahamowania aktywności zakończeń noradrenergicznych w VTA w testach wolnego pola oraz poszukiwania kokainy.

Grant NCN PRELUDIUM nr 2014/15/N/NZ4/00 761
Opracowanie modelu behawioralnego do badania wyboru w warunkach niepewności. Opracowanie modelu behawioralnego do badania dyskontowania prawdopodobieństwa

Kierownik grantu: mgr Przemysław Eligiusz Cieślak

W ramach realizowanego grantu przeprowadzone zostały doświadczenia na zwierzętach z zaburzeniem zależnej od receptora NMDA aktywności fazowej neuronów dopaminowych (linia NR1DATCreERT2) oraz zwierzętach z zaburzeniem plastyczności zależnej od receptorów mGluR5 w neuronach wyrażających receptor dopaminy D1 (linia mGluR5D1-KD). Zachowanie zwierząt badane było w teście modelującym proces uczenia się ze wzmocnieniem w warunkach zmieniającego się prawdopodobieństwa uzyskania nagrody. Zaburzenie zależnej od receptorów NMDA aktywności neuronów dopaminowych wpływało na szybkość uczenia się, a zaburzenie zależnej od receptora mGluR5 plastyczności neuronów D1 zmniejszało prawdopodobieństwo wyboru części nagradzanej alternatywy.

Grant (stypendium doktorskie) NCN ETIUUDA 4 nr 2016/20/T/NZ4/00 503
Adaptacyjne podejmowanie decyzji u zwierząt z komórkowo specyficzną inaktywacją receptorów glutaminianu w układzie dopaminowym i noradrenergicznym

Kierownik grantu: mgr Przemysław Eligiusz Cieślak

W ramach stypendium rozpoczęto przygotowania do półrocznego stażu naukowego na Uniwersytecie Yale.

Grant FP7-PEOPLE-IIF-GA-2013-629 661 MARIE CURIE

Rola aktywności noradrenergicznej w polu brzusznej nakrywki w kontroli motywacji

Kierownik grantu: dr Wojciech Solecki

Zaburzenia funkcjonowania systemu motywacji prowadzą do zachowań nieadaptacyjnych. Szereg danych wskazuje, że w regulację procesów motywacyjnych obok układu dopaminergicznego w procesach motywacyjnych może być zaangażowany układ noradrenergiczny. Celem projektu jest zbadanie, czy aktywność zakończeń aksonalnych neuronów noradrenergicznych w polu brzusznej nakrywki (VTA) jest związana z modulowaniem zachowań związanych z motywacją. Osiągnięto następujące cele: (1) zbadano efekty stymulacji neuronów dopaminergicznych VTA w teście warunkowej preferencji miejsca, wolnego pola oraz wokalizacji u szczurów Th-cre+/-; (2) zbadano efekty stymulacji zakończeń aksonalnych neuronów noradrenergicznych w VTA w teście warunkowej preferencji miejsca i wolnego pola u szczurów Th-cre+/-.

Grant 7.PR HEALTH-F2-2013-602 891 NeuroPain

Ból neuropatyczny – biomarkery i cele terapii w endogennym systemie analgetycznym

Kierownik grantu: prof. Ryszard Przewłocki

Celem badań jest poszukiwanie potencjalnych ośrodkowych markerów bólu neuropatycznego. Badania przeprowadzono u myszy szczepu Albino Swiss o różnych fenotypach zachowania, w zakresie zachowań społecznych, poziomu lęku oraz „depresyjności”, u których wywołano eksperymentalnie ból neuropatyczny. Badania ekspresji wybranych grup genów przeprowadzono przy użyciu metody RT PCR w ciele migdałowatym. Stwierdzono zmiany ekspresji genów zależnych od glikokortykoidów (TSC22d3), genów zapalnych (IL-1beta, IL-6), peptyderygicznych (Pdyn, Crh) oraz zależnych od aktywności (Npas, Egr-1). Badania wskazują na występowanie związków pomiędzy ekspresją niektórych grup genów w ciele migdałowatym a bólem neuropatycznym.

Zakład Neuropsychofarmakologii

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Krystyna Ossowska

Pracownicy naukowi: dr hab. Elżbieta Lorenc-Koci, dr hab. Jadwiga Wardas, dr Katarzyna Kuter

Pracownicy badawczo-techniczny: dr Jolanta Konieczny, dr Klemencja Berghauzen-Maciejewska (od 1.11.2016)

Pracownicy inżynieryjno-techniczni: mgr Urszula Głowacka, mgr Tomasz Lenda, mgr Łukasz Olech

Doktoranci: mgr Klemencja Berghauzen-Maciejewska (do 30.03.2016), mgr Kinga Kamińska, mgr Barbara Kosmowska

NAJWAŻNIEJSZE OSIĄGNIĘCIE BADAWCZE W 2016 ROKU

Wykazanie, że stymulacja receptorów adenyzynowych A_1 działa tremorolitycznie w modelu harmalinowym drżenia samoistnego. Działanie to realizuje się poprzez mózdzek, wzgórze i korę mózgową, co wskazuje na receptory A_1 jako potencjalny cel terapii drżeń samoistnych.

Działalność statutowa

Badanie wpływu antagonistów receptorów dopaminergicznych na tremor wywołany harmaliną – poszukiwanie potencjalnych terapii drżenia samoistnego

Celem zadania była kontynuacja badań z poprzednich lat nad rolą receptorów dopaminergicznych w tremorze samoistnym, którego modelem jest tremor po podaniu harmaliny u szczurów. W poprzednich badaniach wykazano, że har-

malina wywołała tremor uogólniony, mierzony automatycznie w klatkach Force Plate Actimeters (FPA), oraz że dwaj preferencyjni agoniści receptorów D3: pramipeksol i 7-OH-DPAT w niskich dawkach osłabiali jego moc w zakresie częstotliwości 9–15 Hz. Jednakże powyższe efekty dopaminowych agonistów nie były hamowane przez selektywnych antagonistów receptorów dopaminergicznych D3 – SB-277 011-A i SR-21 502, antagonistę postsynaptycznych receptorów D2 – haloperidol – oraz antagonistę presynaptycznych receptorów D2/D3 – amisulpryd.

Obecnie przebadano wpływ samych powyższych antagonistów receptorów dopaminergicznych na tremor wywołany harmaliną (15 mg/kg *i.p.*), a dodatkowo wpływ antagonisty receptorów dopaminergicznych D4 (L-745,870, 1 mg/kg *i.p.*) na tremorolityczny efekt pramipeksolu (0.1 mg/kg *i.p.*) w tym modelu. Wykazano, że SB-277 011-A (10 mg/kg *i.p.*), ale nie inni antagoniści receptorów dopaminergicznych, hamował tremor po harmalinie. Nie wykazano ponadto wpływu L-745,870 na osłabiający tremor efekt pramipeksolu w tym modelu.

Powyższe wyniki wskazują na niejasny receptorowy mechanizm tremorolitycznego działania powyższych preferencyjnych agonistów D3.

Wpływ chronicznych podań L-DOPA i N-acetylocysteiny na poziom rotacji kontralateralnych oraz metabolizm dopaminy i serotoniny w strukturach dopaminergicznych mózgu z jednostronnie uszkodzonym systemem czarnoprążkowiowym

U szczurów z jednostronnie uszkodzonym czarnoprążkowiowym układem dopaminowym, wywołanym podaniem 6-OHDA (8µg/4µl) do pęczka przyśrodkowego przodomózgowia (MFB), badano wpływ ostrych i chronicznych (14 dni), łącznych i oddzielnych podań N-acetylocysteiny (NAC; 30 mg/kg) i L-DOPA (25 mg/kg) na poziom rotacji kontralateralnych. Po podaniach chronicznych badano również tkankowe stężenia dopaminy (DA) i serotoniny (5-HT) oraz ich metabolitów w strukturach dopaminergicznych mózgu: jądrze półleżącym przegrody (NAcc) i prążkowi (STR).

Wykazano, że jednokrotne łączne podanie tych leków zwiększało liczbę rotacji kontralateralnych w porównaniu ze zwierzętami otrzymującymi tylko L-DOPA. Sama NAC nie wywoływała rotacji kontralateralnych. Po łącznych chronicznych podaniach NAC i L-DOPA liczba rotacji kontralateralnych była równie wysoka jak w grupie otrzymującej tylko L-DOPA.

Cztery tygodnie po podaniu 6-OHDA jednostronnie do MFB obserwowano niemal całkowitą utratę DA i jej metabolitów w NAcc i STR po stronie ipsi. L-DOPA podawana chronicznie zwiększała stężenie DA i jej metabolitów w obu strukturach po stronie ipsi, równocześnie obniżając poziom 5-HT i podnosząc

poziom jej metabolitu 5-HIAA w tych strukturach po obu stronach mózgu. Sama NAC nieznacznie obustronnie obniżała poziom DA w STR, ale nie w NAcc. L-DOPA podawana łącznie z NAC obniżała nieco poziom DA w STR, ale nie w NAcc, po obu stronach równocześnie nasilając oksydacyjny metabolizm DA, oceniany jako wskaźnik DOPAC/DA w porównaniu z efektem samej L-DOPA. Łączne podania L-DOPA i NAC również znacznie silniej nasilały katabolizm 5-HT niż sama L-DOPA w obu badanych strukturach.

Badania te sugerują, że cysteina powstająca z NAC odgrywa istotną rolę w modulowaniu metabolizmu DA i 5-HT w strukturach dopaminergicznych mózgu.

I Badanie poziomu substratów energetycznych w modelu ostrego stresu

Stres oksydacyjny jest zaangażowany w przebieg choroby Parkinsona. W opracowanym przez nas szczurzym modelu powtarzającego się stresu oksydacyjnego, wywołanym czterema podaniami pestycydu parakwat, zbadano wcześniej poziomy substratów energetycznych w mózgu i płazmie szczurów.

Niewielkie dawki toksycznych związków podawane w pewnych odstępach czasu wywołują efekt prekondukcjonowania i adaptację organizmu. Aby rozgraniczyć efekty ostre od przewlekłych, dla porównania przeanalizowaliśmy wpływ jednorazowego podania parakwatu.

Szczurom podano parakwat obwodowo w dawce 10 mg/kg. Oznaczenia wykonano po 30 minutach, 24 godzinach i 7 dniach po podaniu pestycydu. Wykonane zostały oznaczenia ilości bursztynianu, mleczanu oraz beta-hydroksymaślanu (b-HB) w homogenatach istoty czarnej i prądkowia oraz oznaczenia glukozy, mleczanu oraz b-HB w płazmie.

Zaobserwowano niewielki wzrost ilości bursztynianu oraz ciał ketonowych b-HB 30 minut po podaniu parakwatu w istocie czarnej. Kierunek minimalnych, chociaż nie istotnych statystycznie zmian w prądkowiu był analogiczny jak w istocie czarnej. Nie zaobserwowano zmian w płazmie, co potwierdza nasze wcześniejsze wnioski, że parakwat w podanej dawce nie wpływa toksycznie na tkanki obwodowe szczura, a raczej wywołuje prekondukcjonowanie układu.

Przeprowadzone badania mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmów uodparniania się organizmu na niewielki, ale powtarzalny w czasie stres oksydacyjny, na który jesteśmy narażeni w życiu codziennym.

I Wpływ kofeiny na efekty MDMA (ecstasy) w układzie dopaminergicznym u szczurów (współpraca polsko-włoska)

W ostatnich latach wzrasta użycie MDMA (3,4-metylendioxymetamfetamina, *ecstasy*) często przyjmowanej razem z innymi substancjami, np. kofeiną, szcze-

gólnie wśród młodych ludzi. MDMA, podobnie jak związki psychostymulujące, nasila uwalnianie dopaminy (DA) głównie w jądrze półleżącym (NAC), co wiąże się z ich własnościami nagradzającymi i uzależniającymi. Celem badań było sprawdzenie, czy kofeina moduluje działanie wielokrotnie podawanego MDMA u młodych szczurów. Ocenę prowadzono w układzie dopaminowym czarnoprążkowiowym i mezolimbicznym u zwierząt dorosłych.

Wykazano obniżenie podstawowego poziomu DA w NAC – rdzeniu u szczurów dorosłych po wielokrotnym MDMA (mikrodializa). Ekspozycja młodych na MDMA powodowała także sensytyzację behawioralną, związaną z nasileniem odpowiedzi DA w NAC – rdzeniu, ale nie w skorupie; efekty te nie były modulowane przez kofeinę. Zwierzęta po podaniu MDMA lub MDMA z kofeiną wykazywały deficyty poznawcze (test rozpoznawania nowych obiektów), ale nie zaburzenia lękowe (podniesiony labirynt krzyżowy). Obserwowano także obniżenie gęstości neuronów dopaminowych, wyznakowanych na obecność hydroksylazy tyrozyny w prążkowie, NAC – skorupie i rdzeniu – oraz w istocie czarnej i polu brzuszonym nakrywki zarówno po samym MDMA, jak też w kombinacji z kofeiną.

Uzyskane wyniki potwierdzają fakt wywoływania przez MDMA sensytyzacji behawioralnej i biochemicznej, na którą nie wpływa kofeina. Wskazują także na długotrwałe upośledzenie funkcji poznawczych po tym związku i sugerują działanie neurotoksyczne MDMA, poza znanym wpływem na neurony serotoninowe, także na neurony dopaminowe.

Rola inhibitora fosfodiesterazy 7 związku S14 w modulowaniu działania L-DOPA. Badania w szczurzym modelu choroby Parkinsona wywołanym podaniem 6-OHDA (współpraca polsko-hispańska)

Celem tych badań było sprawdzenie wpływu chronicznych, dootrzewnowych podań inhibitora fosfodiesterazy 7 (PDE 7), związku o akronimie S14, oddzielnie lub w kombinacji z powszechnie stosowanym lekiem przeciwparkinsonicznym L-DOPA na zachowanie asymetryczne oraz metabolizm dopaminy (DA) w prążkowie (STR) i istocie czarnej (SN) szczurów z jednostronnie uszkodzonym układem czarnoprążkowiowym wywołanym podaniem 6-OHDA (8 $\mu\text{g}/4 \mu\text{l}$) do pęczka przyśrodkowego przodomózgowia (MFB). Eksperymenty przeprowadzono na szczurach rasy Wistar z rozległym jednostronnym uszkodzeniem czarnoprążkowiowego układu dopaminowego potwierdzonym 2 tygodnie po wykonaniu tego uszkodzenia w teście apomorfinowym. Zwierzętom tym podawano chronicznie (14 dni), oddzielnie lub w kombinacji, związek S14 (1 lub 5 mg/kg) i L-DOPA (12 mg/kg). Chroniczne łączne podania S14 w dawce 1 mg/kg i L-DOPA wywo-

ływały znacznie silniejszy wzrost liczby rotacji kontralateralnych niż podanie samej L-DOPA. Łączne podanie S14 i L-DOPA nie zmieniało w sposób statystycznie istotny stężenia DA w badanych strukturach mózgu po stronie ipsilateralnej, w porównaniu z grupą otrzymującej tylko L-DOPA, aczkolwiek obserwowano osłabienie oksydacyjnego katabolizmu DA w kontralateralnej SN.

Rotacje indukowane podaniem L-DOPA uważane są za miarę przeciwparkinsonowskiego działania L-DOPA, stąd też zwiększenie liczby tych rotacji przez związek S14 w dawce 1 mg/kg można by interpretować jako nasilenie działania przeciwparkinsonowskiego L-DOPA. Wyjaśnienie potencjalnego synergistycznego działania S14 w kombinacji z L-DOPA na zachowanie asymetryczne wymaga dalszych badań.

I ZADANIA BADAWCZE ZREALIZOWANE PRZEZ MŁODYCH NAUKOWCÓW

a) Rola mikrogleju w zwierzęcych modelach tremoru samoistnego i parkinsonowskiego u szczurów

Patologiczne drżenia, obejmujące drżenia samoistne (ET) oraz drżenia w chorobie Parkinsona (PD), są także związane z procesami zapalnymi w mózgu. Celem badań była ocena udziału komórek mikrogleju w obu typach drżeń w mózgu szczurów. Wstępna analiza mikroskopowa immunohistochemicznego barwienia komórek mikrogleju (IBA-1) nie wskazuje na znaczące zmiany w liczbie komórek w istocie czarnej, jądrach wzgórza, prążkowie i korze mózgowej po podaniu harmaliny (15 mg/kg, model ET) oraz subchronicznym pimozydzie (1 mg/kg, 7 dni; model drżeń PD) względem skrawków kontrolnych. Barwienie na szkiełkach obejmujących skrawki z przekrojami mózdzku szczurów jest w trakcie opracowywania, podobnie jak szczegółowa ocena morfologii komórek mikrogleju.

b) Badanie aktywności kompleksów mitochondrialnych w modelu ostrego stresu oksydacyjnego u szczurów

Na skrawkach mózgu szczura zbadaliśmy aktywność mitochondrialnych kompleksów II i IV w strukturach dopaminergicznych, w krótkim czasie po podaniu pestycydu parakwat, który wywołuje stres oksydacyjny. Dotychczas zbadano długofalowy wpływ powtarzającego się stresu oksydacyjnego po podaniach tego pestycydu. Analiza ostrego wpływu podań parakwatu pozwoli rozgraniczyć jego późne efekty adaptacji mitochondriów od szybkich zmian w odpowiedzi na wolne rodniki.

Wybarwione zostały skrawki mózgow pobranych w 30. min i 24. godz. po podaniu parakwatu i skwantyfikowane densytometrycznie. Wyniki nie wykazały istotnych statystycznie zmian w istocie czarnej w aktywność II i IV kompleksu oddechowego.

GRANTY

Grant NCN OPUS 3 nr 2012/05/B/NZ4/02 599

Rola astrocytów i metabolizmu komórkowego w procesie funkcjonalnej kompensacji uszkodzenia układu dopaminergicznego mózgu szczura.

Analiza ekspresji AMPK i białek regulujących metabolizm energetyczny w kontekście choroby Parkinsona

Kierownik grantu: dr Katarzyna Kuter

- Zadanie badawcze: Określenie roli zamiany głównego źródła energii komórkowej (glukoza vs kwasy tłuszczowe) w mechanizmie kompensacji uszkodzenia dopaminergicznego układu czarnoprążkowiowego

Ciała ketonowe i dieta ketogeniczna mogą mieć ochronny wpływ w przebiegu procesu degeneracji układu dopaminergicznego w chorobie Parkinsona. Szczurom podawano paszę ketogeniczną, która zawierała tylko 1% węglowodanów, a jej kaloryczność uzupełniona była tłuszczami. Dieta miała na celu przeprogramowanie metabolizmu i pobierania energii z innych źródeł niż cukry. Po 3 tygodniach diety wywołano degenerację neuronów dopaminergicznych poprzez podanie 6-OHDA do pęczka przyśrodkowego przedomózgowia. Zwierzęta otrzymywały paszę ketogeniczną do zakończenia eksperymentu. Analizy na tkankach przeprowadzono po 4 dniach oraz 2 lub 4 tygodniach od operacji.

Analiza poziomu beta-hydroksy-maślanu potwierdziła wzrost produkcji ciał ketonowych we krwi i mózgu po zastosowaniu diety. Stereologiczne liczenie neuronów dopaminergicznych i nie-dopaminergicznych w istocie czarnej (SN) i polu brzusznej nakrywki nie wykazało zmian po samej diecie ketogenicznej, która także nie działała ochronnie względem uszkodzenia wywołanego 6-OHDA. Ekspresja hydroksylazy tyrozynowej w SN i poziomy dopaminy, serotoniny, ich metabolitów oraz obrotów w SN i prążkowi potwierdziły uszkodzenie neuronów dopaminergicznych. Po 5 tygodniach stosowania dieta ketogeniczna w nieznacznym stopniu obniżała obrót dopaminy w SN u zwierząt kontrolnych. Wykonano pomiary poziomu metabolitów komórkowych i odnotowano zmiany w stężeniu mleczanu i bursztynianu w mózgu. Zbadana została ekspresja białek biorących udział w regulacji energetyki komórkowej PDK2, AMPK, pAMPK, PGC1, ACO2 w SN.

Grant NCN OPUS 6 nr 2013/11/B/NZ4/04 565

Jądra motoryczne wzgórza jako potencjalny punkt uchwytu terapeutycznego działania adenozyiny w tremorze parkinsonowskim i samoistnym; badania behawioralne, neurochemiczne i molekularne u szczurów

Kierownik grantu: dr hab. Jadwiga Wardas

- Zadanie badawcze: Zbadanie wpływu ligandów receptorów adenozyinowych na tremor wywołany podaniem harmaliny – badania behawioralne

Kontynuowaliśmy badania behawioralne dotyczące wpływu ligandów receptorów adenozyinowych A_1 na tremor po harmalinie, oceniając udział tych receptorów w modelu drżeń samoistnych. Wcześniejsze nasze badania wykazały, że selektywny agonista receptorów A_1 , związek 5'Cl5'd-(±)-ENBA, w sposób zależny od dawki hamował drżenia po harmalinie, obniżając mierzone w klatkach FPA parametry (AP2, Tremor Index). Efekty hamujące ENBA w wybranej dawce 0,1 mg/kg na parametry drżeń po harmalinie były odwracane podaniem selektywnego antagonisty tych receptorów, związku DPCPX (1 mg/kg), który sam nie modulował tych drżeń. Uzyskane wyniki wskazują na ważną rolę receptorów A_1 w potencjalnej terapii drżenia samoistnego.

- Zadanie badawcze: Badanie wpływu ligandów receptorów adenozyinowych na drżące ruchy szczęki (TJMs) wywołane podaniem pimozydu i/lub TBZ u szczurów – badania behawioralne

Nasze wcześniejsze badania wykazały, że blokada receptorów adenozyinowych A_{2A} przez SCH58 261 (5 mg/kg) osłabiała drżące ruchy szczęki szczura (TJMs), modelujące tremor spoczynkowy w chorobie Parkinsona, wywołane podaniem tetrabenazyny (TBZ) u szczurów. SCH58 261 podany w tej samej dawce, w 3 godz. 30 min po ostatnim podaniu pimozydu (1 mg/kg, 1 raz dziennie przez 7 dni), obniżał także liczbę TJMs, ocenianą w trzech 5-minutowych odcinkach czasowych. Pomiar odbywał się po 10-minutowej adaptacji szczurów do klatki pomiarowej, w 30 min po podaniu antagonisty receptorów A_{2A} . Uzyskane wyniki potwierdzają rolę receptorów adenozyinowych A_{2A} w tremorze parkinsonowskim.

- Zadanie badawcze: Wpływ harmaliny oraz pimozydu i/lub TBZ na aktywność metaboliczną oraz neuroprzebieżność glutaminianergiczną i GABAergiczną w jądrach wzgórza (VL/VM) oraz w innych wybranych strukturach mózgu szczura

Badania metodą qRT-PCR nie wykazały zmian w ekspresji mRNA dla podjednostki I oksydazy cytochromu jako markera ogólnej aktywności metabolicznej, po harmalinie lub pimozydzie. Dlatego oceniano ekspresję mRNA dla

genu wczesnej odpowiedzi komórkowej zif-268 w różnych strukturach mózgu szczura. Wykazaliśmy, że harmalina (15 mg/kg) nasilała ekspresję zif-268 mRNA w mózdzku, natomiast tendencje wzrostowe obserwowano także w jądrach wzgórza (qRT-PCR). Zmiany aktywności neuronalnej (zif-268 mRNA, hybrydyzacja *in situ*) obserwowano także po harmalinie, pimozydzie (1 mg/kg, 1 raz dziennie przez 7 dni) i tetrabenazynie (2 mg/kg) w różnych strukturach mózgu szczura, związanych z patofizjologią drżeń. Prowadzono ponadto badania ekspresji mRNA dla pęcherzykowych transporterów glutaminianergicznych vGlut1 (mózdzek, kora motoryczna), vGlut2 (jądra VA/VL wzgórza), jak też dla markerów układu GABAergicznego, enzymów GAD65 i GAD67 mRNA (kora motoryczna, mózdzek, jądra wzgórza) po harmalinie oraz pimozydzie. Zmiany w ekspresji białka (Western blot) i/lub mRNA (hybrydyzacja *in situ*) dla markerów obu neuroprzekaźników wykazano w różnych badanych strukturach mózgowych. Uzyskane wyniki wskazują na modulujący wpływ harmaliny oraz pimozydu zarówno na układ glutaminianergiczny, jak i GABA w zwierzęcych modelach drżeń samoistnych i parkinsonowskich.

■ Zadanie badawcze: Badanie wpływu ligandów receptorów adenozytowych na wywołane harmaliną oraz pimozydem i/lub TBZ zmiany w markerach aktywności metabolicznej oraz neuroprzeżywalności glutaminianergicznego i GABAergicznego

Agonista receptorów adenozytowych A_1 , 5'Cl5'd-(±)-ENBA w dawce 0.1 mg/kg, osłabiającej drżenia po harmalinie, hamował także działanie harmaliny na ekspresję zif-268 mRNA (hybrydyzacja *in situ*) we wszystkich badanych strukturach mózgu szczura (mózdzek, jądra dolnej oliwki, jądra VA/VL wzgórza, kora motoryczna). Podanie antagonisty A_1 , DPCPX (1 mg/kg), odwracało działanie agonisty tych receptorów na zif-268 mRNA, ale jedynie w korze motorycznej, co sugeruje ważną rolę receptorów adenozytowych A_1 w potencjalnej terapii drżenia samoistnego.

Wykonano także badania ekspresji zarówno zif-268 mRNA po podaniu antagonisty receptorów A_{2A} SCH58261 w modelu TJMs po subchronicznym pimozydzie, jak i markerów układu glutaminianergicznego i GABAergicznego (hybrydyzacja *in situ*), badając wpływ ligandów receptorów adenozytowych: agonisty A_1 , 5'Cl5'd-(±)-ENBA w modelu harmalinowym oraz antagonisty A_{2A} w modelu drżeń parkinsonowskich, w różnych strukturach mózgu szczura. Badania wskazują na różną rolę receptorów adenozytowych A_1 i A_{2A} w drżeniach parkinsonowskich i samoistnych oraz zaangażowanie obu układów glutaminianergicznego i GABAergicznego w te procesy.

Publikacje

W 2016 roku zostało opublikowanych 140 doświadczalnych prac oryginalnych oraz 51 prac monograficznych, przeglądowych, popularnonaukowych i wydawnictw książkowych. Na zjazdach, sympozjach i konferencjach przedstawiono 299 doniesień i komunikatów zjazdowych.

Powyższy dorobek całego Instytutu przedstawia się następująco dla poszczególnych Zakładów*:

Zakład	Liczba pracowników (liczba doktorantów)**	Liczba prac opublikowanych*		
		Doświadczalne prace oryginalne	Prace monograficzne, przeglądowe, popularnonaukowe, wydawnictwa książkowe	Prace przedstawione na zjazdach i sympozjach (komunikaty)
Badań Nowych Leków	9 (3)	11	3	26
Biochemii Mózgu	9 (1)	8	11	16
Chemii Leków	10 (1)	20	2	66
Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków	6 (1)	6	1	8
Farmakologii	31 (7)	24	11	53
Farmakologii Bólu	6 (6)	16	3	23
Fitochemii	4 (1)	3	2	7
Fizjologii	5 (3)	3	–	10
Neurobiologii	12 (5)	31	8	37
Neurochemii	7 (–)	8	–	3
Neuroendokrynologii Doświadczalnej	10 (9)	24	6	61
Neurofarmakologii Molekularnej	13 (4)	10	3	23
Neuro- i Psychofarmakologii	7 (2)	12	1	12
Archiwum IF PAN	1 (–)	–	1	2

* Niektóre publikacje pochodzą z kilku zakładów, dlatego pominięto podsumowanie zestawienia.

W zestawieniu pominięto również prace wykonane przez pracowników Instytutu w placówkach zagranicznych.

** Średnioroczne zatrudnienie (w przeliczeniu na pełne etaty) pracowników naukowych i inżyniersko-technicznych (z pominięciem pracowników przebywających na długotrwałych urloпах bezpłatnych i wychowawczych).

Spis prac naukowych

Gwiazdką (*) oznaczono prace, które ukazały się na początku 2015 roku i nie zostały ujęte w Raporcie 2015

I. PRACE OGŁOSZONE DRUKIEM

A. Doświadczalne prace oryginalne wykonane w całości lub częściowo (współpraca z placówkami krajowymi i zagranicznymi) w Instytucie

ANTKIEWICZ-MICHALUK L., Krzemieniecki K., ROMAŃSKA I., MICHALUK J., Krygowska-Wajs A.: Acute treatment with doxorubicin induced neurochemical impairment of the function of dopamine system in rat brain structures. *Pharmacol. Rep.*, 2016, 68, 627–630

Baczyńska D., Michałowska D., Barc P., Skóra J., Karczewski M., SADAKIERSKA-CHUDY A.: The expression profile of angiogenic genes in critical limb ischemia popliteal arteries. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2016, 67, 353–362

Baranowska-Bosiacka I., Listos J., Gutowska I., Machoy-Mokrzyńska A., Kolasa-Wołoskiuk A., Tarnowski M., Puchałowicz K., Prokopowicz A., Talarek S., Listos P., WĄSIK A., Chlubek D.: Effects of perinatal exposure to lead (Pb) on purine receptor expression in the brain and gliosis in rats tolerant to morphine analgesia. *Toxicology*, 2016, 339, 19–33

BERGHAUZEN-MACIEJEWSKA K., WARDAS J., KOSMOWSKA B., DOMIN H., ŚMIAŁOWSKA M., GŁOWACKA U., OSSOWSKA K.: Adaptive down-regulation of the serotonin transporter in the 6-hydroxydopamine-induced rat model of preclinical stages of Parkinson's disease and after chronic pramipexole treatment. *Neuroscience*, 2016, 314, 22–34

Bessières M., Sari O., Roy V., WARSZYCKI D., BOJARSKI A. J., Nolan S. P., Snoeck R., Andrei G., Schinazi R. F., Agrofoglio L. A.: Sonication-assisted synthesis of (E)-2-methyl-but-2-enyl nucleoside phosphonate prodrugs. *Chem. Sel.*, 2016, 1, 3108–3113

Bochenek T., Godman B., Lipowska K., Mikrut K., Zuziak S., Pędzisz M., Nowak A., PILC A.: Over-the-counter medicine and dietary supplement consumption among academic youth in Poland. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.*, 2016, 16, 199–205

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, 54, 44–52

Calabrese F., Savino E., PAPP M., Molteni R., Riva M. A.: Chronic mild stress-induced alterations of clock gene expression in rat prefrontal cortex: modulatory effects of prolonged lurasidone treatment. *Pharmacol. Res.*, 2016, 104, 140–150

Canale V., KURCZAB R., Partyka A., SATAŁA G., LENDA T., Jastrzębska-Więsek M., Wesołowska A., BOJARSKI A. J., Zajdel P.: Towards new 5-HT₇ antagonists among arylsulfonamide derivatives of (aryloxy)ethyl-al-

kyl amines: Multiobjective based design, synthesis, and antidepressant and anxiolytic properties. *Eur. J. Med. Chem.*, 2016, 108, 334–346

Canale V., KURCZAB R., Partyka A., SATAŁA G., Słoczyńska K., KOS T., Jastrzębska-Więsek M., Siwek A., Pękała E., BOJARSKI A. J., Wesołowska A., POPIK P., Zajdel P.: N-Alkylated arylsulfonamides of (aryloxy) ethyl piperidines: 5-HT₇ receptor selectivity versus multireceptor profile. *Bioorg. Med. Chem.*, 2016, 24, 130–139

Chłoń-Rzepa G., Bucki A., Kołaczkowski M., Partyka A., Jastrzębska-Więsek M., SATAŁA G., BOJARSKI A. J., Kalinowska-Tłuścik J., Kazek G., Mordyl B., Głuch-Litwin M., Wesołowska A.: Arylpiperazynylalkyl derivatives of 8-amino-1,3-dimethylpurine-2,6-dione as novel multitarget 5-HT/D receptor agents with potential antipsychotic activity. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2016, 31, 1048–1062

CHMIELARZ P., KREINER G., KUŚMIERCZYK J., KOWALSKA M., ROMAN A., TOTA K., NALEPA I.: Depressive-like immobility behavior and genotypexstress interactions in male mice of selected strains. *Stress*, 2016, 19, 206–213

Depciuch J., SOWA-KUĆMA M., MISZTAK P., SZEWCZYK B., NOWAK G., Pankiewicz P., Parlińska-Wojtan M.: Olfactory bulbectomy-induced changes in phospholipids and protein profiles in the hippocampus and prefrontal cortex of rats. A preliminary study using a FTIR spectroscopy. *Pharmacol. Rep.*, 2016, 68, 521–528

Depciuch J., SOWA-KUĆMA M., NOWAK G., Dudek D., Siwek M., Styczeń K., Parlińska-Wojtan M.: Phospholipid-protein balance in affective disorders: Analysis of human blood serum using Raman and FTIR spectroscopy. A pilot study. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2016, 131, 287–296

DOBOSZEWSKA U., SZEWCZYK B., SOWA-KUĆMA M., NOWORYTA-SOKOŁOWSKA K., MISZTAK P., GOŁĘBIEWSKA J., Młyniec K., Ostachowicz B., Krośniak M., Wojtanowska-Krośniak A., GOŁĘBIEWSKA K., Lankosz M., Piekoszewski W., NOWAK G.: Alterations of bio-elements, oxidative, and inflammatory status in the zinc deficiency model in rats. *Neurotox. Res.*, 2016, 29, 143–154

DOMIN H., Przykaza L., JANTAS D., Koźniewska E., Boguszewski P. M., ŚMIAŁOWSKA M.: Neuroprotective potential of the group III mGlu receptor agonist ACPT-I in animal models of ischemic stroke: In vitro and in vivo studies. *Neuropharmacology*, 2016, 102, 276–294

DOMIN H., Świąch D., Piergies N., Pięta E., Kim Y., Proniewicz E.: Characterization of the surface geometry of acetyl-[Leu(28,31)]-NPY(24–36), a selective Y-2 receptor agonist, onto the Ag and Au surfaces. *Vib. Spectrosc.*, 2016, 85, 1–6

DROZD R., CIEŚLAK P., RYCHLIK M., PARKITNA J. R., RYGUŁA R.: Cognitive judgment bias interacts with risk based decision making and sensitivity to dopaminergic challenge in male rats. *Front. Behav. Neurosci.*, 2016, 10, Art. No.163

DUDA W., CURZYTEK K., KUBERA M., Iciek M., Kowalczyk-Pachel D., Bilska-Wilkosz A., LORENC-KOCI E., LEŚKIEWICZ M., BASTA-KAIM A., BUDZISZEWSKA B., REGULSKA M., ŚLUSARCZYK J., GRUCA P., PAPP M., Maes M., LASONI W., ANTKIEWICZ-MICHALUK L.: The effect of chronic mild stress and imipramine on the markers of oxidative stress and antioxidant system in rat liver. *Neurotox. Res.*, 2016, 30, 173–184

FARON-GÓRĘCKA A., KUŚMIDER M., KOLASA M., ŻURAWEK D., SZAFRAN-PILCH K., GRUCA P., PABIAN P., SOLICH J., PAPP M., DZIEDZICKA-WASYLEWSKA M.: Chronic mild stress alters the somatostatin receptors in the rat brain. *Psychopharmacology*, 2016, 233, 255–266

FICEK J., ZYGMUNT M., PIECHOTA M., HOINKIS D., PARKITNA J. R., PRZEWŁOCKI R., KOROSTYŃSKI M.: Molecular profile of dissociative drug ketamine in relation to its rapid antidepressant action. *BMC Genomics*, 2016, 17, Art. No. 362

Frau L., Costa G., Porceddu P. F., Khairnar A., Castelli M. P., Ennas M. G., Madeddu C., WARDAS J., Morelli M.: Influence of caffeine on 3,4-methylenedioxyamphetamine-induced dopaminergic neuron degeneration and neuroinflammation is age-dependent. *J. Neurochem.*, 2016, 136, 148–162

Fritz M., Klawonn A. M., Nilsson A., Singh A. K., Zajdel J., Wilhelms D. B., Lazarus M., Löfberg A., Jaarola M., Kugelberg U. O., Billiar T. R., Hackam D. J., Sodhi C. P., Breyer M. D., Jakobsson J., Schwaninger M., Schuetz G., PARKITNA J. R., Saper C. B., Blomqvist A., Engblom D.: Prostaglandin-dependent modulation of dopaminergic neurotransmission elicits inflammation-induced aversion in mice. *J. Clin. Invest.*, 2016, 126, 695–705

GADEK-MICHALSKA A., TADEUSZ J., RACHWALSKA P., BUGAJSKI J.: Psychosocial stress inhibits additional stress-induced hyperexpression of NO synthases and IL-1 β in brain structures. *Pharmacol. Rep.*, 2016, 68, 1178–1196

GŁOMBIK K., Stachowicz A., Olszanecki R., ŚLUSARCZYK J., TROJAN E., LASOŃ W., LASOŃ W., KUBERA M., BUDZISZEWSKA B., Spedding M., BASTA-KAIM A.: The effect of chronic tianeptine administration on the brain mitochondria: direct links with an animal model of depression. *Mol. Neurobiol.*, 2016, 53, 7351–7362

GOŁEMBIOWSKA K., JURCZAK A., KAMIŃSKA K., NOWORYTA-SOKOŁOWSKA K., GÓRSKA A.: Effect of some psychoactive drugs used as 'legal highs' on brain neurotransmitters. *Neurotox. Res.*, 2016, 29, 394–407

Grychowska K., SATAŁA G., KOST., Partyka A., Colacino E., Chaumont-Dubel S., Bantreil X., Wesolowska A., Pawłowski M., Martinez J., Marin P., Subra G., BOJARSKI A., Lamaty F., POPIK P., Zajdel P.: Novel 1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline based 5-HT₆ receptor antagonists with potential application for the treatment of cognitive disorders associated with Alzheimer's disease. *ACS Chem. Neurosci.*, 2016, 7, 972–983

Guillemin K., STARNOWSKA J., Lagard C., Dyniewicz J., ROJEWSKA E., MIKA J., Chung N. N., Utard V., Kosson P., Lipkowski A. W., Chevillard L., Arranz-Gibert P., Teixidó M., Megarbane B., Tourwé D., Simonin F., PRZEWŁOCKA B., Schiller P. W., Ballet S.: Bifunctional peptide-based opioid agonist-nociceptin antagonist ligands for dual treatment of acute and neuropathic pain. *J. Med. Chem.*, 2016, 59, 3777–3792

Gunia-Krzyżak A., Pytka K., Stoczyńska K., Waszkielewicz A. M., SATAŁA G., BOJARSKI A. J., Sapa J., Filippek B., Cegła M., Pękała E., Marona H.: Preliminary evaluation of central nervous system activity of (E)-N-2-methyl-1-3-phenylprop-2-enyl((E)-N- α -methylcinnamyl) derivatives of selected aminoalknols. *Acta Pol. Pharm.*, 2016, 73, 345–357

HADUCH A., BROMEK E., WÓJCIKOWSKI J., GOŁEMBIOWSKA K., DANIEL W. A.: Melatonin supports CY-P2D-Mediated serotonin synthesis in the brain. *Drug Metab. Dispos.*, 2016, 44, 445–452

Holko P., Kawalec P., Mossakowka M., PILC A.: Health-related quality of life impairment and indirect cost of Crohn's disease: A self-report study in Poland. *PLoS One*, 2016, 11, Art. No.0168586

Isberg V., MORDALSKI S., Munk C., RATAJ K., Harpsoe K., Hauser A. S., Vroling B., BOJARSKI A. J., Vriend G., Gloriam D. E.: GPCRdb: an information system for G protein-coupled receptors. *Nucl. Acids Res.*, 2016, 44, D356–D364

JANTAS D., GRĘDA A., GOŁDA S., KOROSTYŃSKI M., LASOŃ W.: The neuroprotective effects of orthosteric agonists of group II and III mGluRs in primary neuronal cell cultures are dependent on developmental stage. *Neuropharmacology*, 2016, 111, 195–211

JASTRZĘBSKA J., FRANKOWSKA M., FILIP M., Atlas D.: N-acetylcysteine amide (AD4) reduces cocaine-induced reinstatement. *Psychopharmacology*, 2016, 233, 3437–3448

JASTRZĘBSKA K., Walczak M., CIEŚLAK P. E., SZUMIEC Ł., TURBASA M., Engblom D., Błasiak T., PARKITNA J. R.: Loss of NMDA receptors in dopamine neurons leads to the development of affective disorder-like symptoms in mice. *Sci. Rep.*, 2016, 6, Art. No 37171

Jastrzębska-Więsek M., Siwek A., Partyka A., ANTKIEWICZ-MICHALUK L., MICHALUK J., ROMAŃSKA I., Kołaczkowski M., Wesolowska A.: Study of a mechanism responsible for potential antidepressant activity of EMD 386 088, a 5-HT₆ partial agonist in rats. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.*, 2016, 389, 839–849

- JURGA A. M., PIOTROWSKA A., STARNOWSKA J., ROJEWSKA E., MAKUCH W., MIKA J.: Treatment with a carbon monoxide-releasing molecule (CORM-2) inhibits neuropathic pain and enhances opioid effectiveness in rats. *Pharmacol. Rep.*, 2016, 68, 206–213
- JURGA A. M., ROJEWSKA E., PIOTROWSKA A., MAKUCH W., PIŁAT D., PRZEWŁOCKA B., MIKA J.: Blockade of toll-like receptors (TLR2, TLR4) attenuates pain and potentiates buprenorphine analgesia in a rat neuropathic pain model. *Neural Plast.* 2016, Art. No.5 238 730
- KAMIŃSKA K., ROGÓŻ Z.: The antidepressant- and anxiolytic-like effects following co-treatment with escitalopram and risperidone in rats. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2016, 67, 471–480
- Kawalec P., Malinowski K. P., PILC A.: Disease activity, quality of life and indirect costs of psoriatic arthritis in Poland. *Rheumatol. Int.*, 2016, 36, 1223–1230
- Kawalec P., Moćko P., PILC A., Radziwoń-Zalewska M., Malinowska-Lipień I.: Vedolizumab compared with certolizumab in the therapy of Crohn Disease: A systematic review and indirect comparison. *Pharmaco-therapy*, 2016, 36, 861–869
- Kawalec P., Sagan A., PILC A.: The correlation between HTA recommendations and reimbursement status of orphan drugs in Europe. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2016, 11, Art. No. 122
- Kędracka-Krok S., Świderska B., Jankowska U., Skupień-Rabian B., SOLICH J., DZIEDZICKA-WASYLEWSKA M.: Stathmin reduction and cytoskeleton rearrangement in rat nucleus accumbens in response to clozapine and risperidone treatment – comparative proteomic study. *Neuroscience*, 2016, 316, 63–81
- KONIECZNY J., LENDA T., CZARNECKA A.: Early increase in dopamine release in the ipsilateral striatum after unilateral intranigral administration of lactacystin produces spontaneous contralateral rotations in rats. *Neuroscience*, 2016, 324, 92–106
- KOSMOWSKA B., WARDAS J., GŁOWACKA U., Ananthan S., OSSOWSKA K.: Pramipexole at a low dose induces beneficial effect in the harmaline-induced model of essential tremor in rats. *CNS Neurosci. Therapeut.*, 2016, 22, 53–62
- KOT M., Daujat-Chavanieu M.: The impact of serotonergic system dysfunction on the regulation of P4501A isoforms during liver insufficiency and consequences for thyroid hormone homeostasis. *Food Chem. Toxicol.*, 2016, 97, 70–81
- Kowalczyk-Pachel D., Iciek M., WYDRA K., NOWAK E., Górný M., FILIP M., Włodek L., LORENC-KOCI E.: Cysteine metabolism and oxidative processes in the rat liver and kidney after acute and repeated cocaine treatment. *PLoS One*, 2016, 11, Art. No. e0147238
- KREINER G., ROMAN A., ZELEK-MOLIK A., KOWALSKA M., NALEPA I.: A lack of α_{1A} -adrenergic receptor-mediated antidepressant-like effects of S-(+)-niguldipine and B8805-033 in the forced swim test. *Behav. Pharmacol.*, 2016, 27, 397–401
- Kubacka M., Mogilski S., Bednarski M., Nowiński L., Dudek M., Żmudzka E., Siwek A., Waszkielewicz A. M., Marona H., SATAŁA G., BOJARSKI A., Filipek B., Pytka K.: Antidepressant-like activity of aroxyalkyl derivatives of 2-methoxyphenylpiperazine and evidence for the involvement of serotonin receptor subtypes in their mechanism of action. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2016, 141, 28–41
- KUCHARCZYK M., KUREK A., DETKA J., ŚLUSARCZYK J., PAPP M., TOTA K., BASTA-KAIM A., KUBERA M., LASOŃ W., BUDZISZEWSKA B.: Chronic mild stress influences nerve growth factor through a matrix metalloproteinase-dependent mechanism. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 66, 11–21
- Kucwaj-Brysz K., WARSZYCKI D., PODLEWSKA S., WITEK J., Witek K., Izquierdo A. G., SATAŁA G., Loza M. I., Lubelska A., Latacz G., BOJARSKI A. J., Castro M., Kieć-Kononowicz K., Handzlik J.: Rational design in search for 5-phenylhydantoin selective 5-HT_{7R} antagonists. Molecular modeling, synthesis and biological evaluation. *Eur. J. Med. Chem.*, 2016, 112, 258–269

Kula J., Błasiak A., Czerw A., Tylko G., SOWA J., HESS G.: Short-term repeated corticosterone administration enhances glutamatergic but not GABAergic transmission in the rat motor cortex. *Pflugers Arch.*, 2016, 468, 679–691

KURCZAB R., Canale V., ZAJDEL P., BOJARSKI A. J.: An algorithm to identify target-selective ligands – A case study of 5-HT₇/5-HT_{1A} receptor selectivity. *PLoS One*, 2016, 11, Art. No e0156986

KUREK A., KUCHARCZYK M., DETKA J., ŚLUSARCZYK J., TROJAN E., GŁOMBK K., Bojarski B., LUDWIKOWSKA A., LASOŃ W., BUDZISZEWSKA B.: Pro-apoptotic action of corticosterone in hippocampal organotypic cultures. *Neurotox. Res.*, 2016, 30, 225–238

KUTER K., Kratochwil M., BERGHAUZEN-MACIEJEWSKA K., GŁOWACKA U., Sugawa M. D., OSSOWSKA K., Dencher N. A.: Adaptation within mitochondrial oxidative phosphorylation supercomplexes and membrane viscosity during degeneration of dopaminergic neurons in an animal model of early Parkinson's disease. *Biochim. Biophys. Acta-Mol. Basis Dis.*, 2016, 1862, 741–753

KUTER K., Kratochwil M., Marx S. H., Hartwig S., Lehr S., Sugawa M. D., Dencher N.A.: Native DIGE proteomic analysis of mitochondria from substantia nigra and striatum during neuronal degeneration and its compensation in an animal model of early Parkinson's disease. *Arch. Physiol. Biochem.* 2016, 122, 238–256

KWIATKOWSKI K., PIOTROWSKA A., ROJEWSKA E., MAKUCH W., JURGA A., ŚLUSARCZYK J., TROJAN E., BASTA-KAIM A., MIKA J.: Beneficial properties of maraviroc on neuropathic pain development and opioid effectiveness in rats. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.*, 2016, 64, 68–78

Lacivita E., PODLEWSKA S., Speranza L., Niso M., SATAŁA G., Perrone R., Perrone-Capano C., BOJARSKI A. J., Leopoldo M.: Structural modifications of the serotonin 5-HT₇ receptor agonist N-(4-cyanophenylmethyl)-4-(2-biphenyl)-1-piperazinehexanamide (LP-211) to improve in vitro microsomal stability: A case study. *Eur. J. Med. Chem.*, 2016, 120, 363–379

Listos J., Baranowska-Bosiacka I., WAŚSIK A., Talarek S., Tarnowski M., Listos P., Łupina M., ANTKIEWICZ-MICHALUK L., Gutowska I., Tkacz M., Pilutin A., Orzelska-Górka J., Chlubek D., Fidecka S.: The adenosinergic system is involved in sensitization to morphine withdrawal signs in rats-neurochemical and molecular basis in dopaminergic system. *Psychopharmacology*, 2016, 233, 2383–2397

LIŚKIEWICZ A. D., Kasprowska D., Wojakowska A., Polański K., Lewin-Kowalik J., Kotulska K., Jędrzejowska-Szypułka H.: Long-term high fat ketogenic diet promotes renal tumor growth in a rat model of tuberous sclerosis. *Sci. Rep.*, 2016, 6, Art. No. 21807

LITWA E., RZEMIENIEC J., WNUK A., LASOŃ W., Krzeptowski W., KAJTA M.: RXR α , PXR and CAR xenobiotic receptors mediate the apoptotic and neurotoxic actions of nonylphenol in mouse hippocampal cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2016, 156, 43–52

Łochyński D., Kaczmarek D., Mrówczyński W., Warchoł W., Majerczak J., KOROSTYŃSKI M., Żołędź J. A., Celichowski J.: Contractile properties of motor units and expression of myosin heavy chain isoforms in rat fast-type muscle after volitional weight-lifting training. *J. Appl. Physiol.*, 2016, 121, 858–869

Łukasiewicz S., Błasiak A., SZAFRAN-PILCH K., Dziedzicka-Wasylewska M.: Dopamine D₂ and serotonin 5-HT_{1A} receptor interaction in the context of the effects of antipsychotics – in vitro studies. *J. Neurochem.*, 2016, 137, 549–560

MAŁEK N., KOSTRZEWA M., MAKUCH W., PAJĄK A., KUCHARCZYK M., Piscitelli F., PRZEWŁOCKA B., Di Marzo V., STAROWICZ K.: The multiplicity of spinal AA-5-HT anti-nociceptive action in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacol. Res.*, 2016, 111, 251–263

MARCINIAK M., CHRUSCICKA B., LECH T., BURNAT G., PILC A.: Expression of group III metabotropic glutamate receptors in the reproductive system of male mice. *Reprod. Fert. Develop.*, 2016, 28, 369–374

MICHALSKA K., Szneler K., KISIEL W.: Structure elucidation of an unusual new sesquiterpene lactone glucoside ester from *Crepis pannonica*. *Magn. Reson. Chem.*, 2016, 54, 175–177

Młyniec K., Starowicz G., Gaweł M., Frąckiewicz E., NOWAK G.: Potential antidepressant-like properties of the TC G-1008, a GPR39 (zinc receptor) agonist. *J. Affect. Disord.*, 2016, 201, 179–184

Młyniec K., TROJAN E., ŚLUSARCZYK J., GŁOMBIK K., BASTA-KAIM A., BUDZISZEWSKA B., Skrzyszewski J., Siwek A., Holst B., NOWAK G.: Immune malfunction in the GPR39 zinc receptor of knockout mice: Its relationship to depressive disorder. *J. Neuroimmunol.*, 2016, 291, 11–17

Moćko P., Kawalec P., Antoniewicz K., PILC A.: Leki biologiczne w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) – przegląd systematyczny. (Biological drugs in the treatment of ankylosing spondylitis (AS) – systematic review). *Med. Rodz.*, 2016, 19, 59–69

Moćko P., Kawalec P., PILC A.: Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis. *Pharmacol. Rep.*, 2016, 68, 1237–1243

Moćko P., Kawalec P., PILC A.: Safety profile of biologic drugs in the therapy of ulcerative colitis: A systematic review and network meta-analysis. *Pharmacotherapy*, 2016, 36, 870–879

NIKIFORUK A., HOŁUJ M., KOST T., POPIK P.: The effects of a 5-HT_{5A} receptor antagonist in a ketamine-based rat model of cognitive dysfunction and the negative symptoms of schizophrenia. *Neuropharmacology*, 2016, 105, 351–360

NIKIFORUK A., KOST T., HOŁUJ M., POTASIEWICZ A., POPIK P.: Positive allosteric modulators of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors reverse ketamine-induced schizophrenia-like deficits in rats. *Neuropharmacology*, 2016, 101, 389–400

NIKIFORUK A., POTASIEWICZ A., KOST T., POPIK P.: The combination of memantine and galantamine improves cognition in rats: The synergistic role of the α7 nicotinic acetylcholine and NMDA receptors. *Behav. Brain Res.*, 2016, 313, 214–218

NIKIFORUK A., POTASIEWICZ A., RAFA D., Drescher K., Bespalov A., POPIK P.: The effects of PDE10 inhibition on attentional set-shifting do not depend on the activation of dopamine D1 receptors. *Behav. Pharmacol.*, 2016, 27, 331–338

Nowak R., Drozd M., Mendyk E., Lemieszek M., Krakowiak O., KISIEL W., Rzeski W., Szewczyk K.: A new method for the isolation of ergosterol and peroxyergosterol as active compounds of *Hygrophoropsis aurantiaca* and in vitro antiproliferative activity of isolated ergosterol peroxide. *Molecules*, 2016, 21, Art. No. 946, DOI: 10.3390/molecules21070946

NOWORYTA-SOKOŁOWSKA K., KAMIŃSKA K., KREINER G., ROGÓŻ Z., GOŁEMBIOWSKA K.: Neurotoxic effects of 5-MeO-DIPT: tryptamine derivative in rats. *Neurotox. Res.*, 2016, 30, 606–619

Obuchowicz E., Prymus A., Bielecka A. M., Drzyzga Ł., Paul-Samojedny M., KOT M., DANIEL W. A.: Desipramine administered chronically inhibits lipopolysaccharide-stimulated production of IL-1β in the brain and plasma of rats. *Cytokine*, 2016, 80, 26–34

Oleś K., Składzień J., Betlej M., Chrzan R., MIKA J.: Spontaneous cerebrospinal fluid leak at the clivus. *Videosurgery Miniinvasive Tec.*, 2016, 10, 593–599

*Oleś K., Składzień J., Leszczyńska J., Bartuś K., MIKA J.: Sinogenic complications involving orbit, frontal sinus, anterior and middle cranial fossa treated using endoscopic techniques. *J. Neuroinfect. Dis.*, 2015, 6, 189. doi: 10.4172/2314–7326.1000189

PAPP M., GRUCA P., ŁASOŃ-TYBURKIEWICZ M., Willner P.: Antidepressant, anxiolytic and procognitive effects of rivastigmine and donepezil in the chronic mild stress model in rats. *Psychopharmacology*, 2016, 233, 1235–1243

PIECHOTA M., KOROSTYŃSKI M., FICEK J., TOMSKI A., PRZEWŁOCKI R.: Seqinspector: position-based navigation through the ChIP-seq data landscape to identify gene expression regulators. *BMC Bioinformatics*, 2016, 17, Art. No. 85

PIŁAT D., PIOTROWSKA A., ROJEWSKA E., JURGA A., ŚLUSARCZYK J., MAKUCH W., BASTA-KAIM A., PRZEWŁOCKA B., MIKA J.: Blockade of IL-18 signaling diminished neuropathic pain and enhanced the efficacy of morphine and buprenorphine. *Mol. Cell. Neurosci.*, 2016, 71, 114–124

Pinna A., Napolitano F., Pelosi B., Di Maio A., WARDAS J., Casu M. A., Costa G., Migliarini S., Calabresi P., Pasqualetti M., Morelli M., Usiello A.: The small GTP-binding protein rhes influences nigrostriatal-dependent motor behavior during aging. *Movement Disord.*, 2016, 31, 583–589

Pintsuk J., Borroto-Escuela D. O., Pomierny B., WYDRA K., ZANIEWSKA M., FILIP M., Fuxe K.: Cocaine self-administration differentially affects allosteric A2A-D2 receptor-receptor interactions in the striatum. Relevance for cocaine use disorder. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2016, 144, 85–91

PIOTROWSKA A., KWIATKOWSKI K., ROJEWSKA E., MAKUCH W., MIKA J.: Maraviroc reduces neuropathic pain through polarization of microglia and astroglia – Evidence from in vivo and in vitro studies. *Neuropharmacology*, 2016, 108, 207–219

PIOTROWSKA A., KWIATKOWSKI K., ROJEWSKA E., ŚLUSARCZYK J., MAKUCH W., BASTA-KAIM A., PRZEWŁOCKA B., MIKA J.: Direct and indirect pharmacological modulation of CCL2/CCR2 pathway results in attenuation of neuropathic pain – In vivo and in vitro evidence. *J. Neuroimmunol.*, 2016, 297, 9–19

Piwowska J., Radziwoń-Zalewska M., Dmochowska M., Szepietowska E., Matsumoto H., Sygitowicz H., PILC A., Łukaszewicz J.: The usefulness of monitored therapy using Clozapine concentration in the blood serum for determining drug dose in Polish schizophrenic patients. *Pharmacol. Rep.*, 2016, 68, 1120–1125

Plebanek E., Chevrier F., Roy V., Garenne T., Lecaille F., WARSZYCKI D., BOJARSKI A. J., Lalmanach G., Agrofoglio L. A.: Straightforward synthesis of 2,4,6-trisubstituted 1,3,5-triazine compounds targeting cysteine cathepsins K and S. *Eur. J. Med. Chem.*, 2016, 121, 12–20

POCHWAT B., NOWAK G., SZEWCZYK B.: Brain glutamic acid decarboxylase-67 kDa alterations induced by magnesium treatment in olfactory bulbectomy and chronic mild stress models in rats. *Pharmacol. Rep.*, 2016, 68, 881–885

PODKOWA K., POCHWAT B., BRAŃSKI P., PILC A., PAŁUCHA-PONIEWIERA A.: Group II mGlu receptor antagonist LY341 495 enhances the antidepressant-like effects of ketamine in the forced swim test in rats. *Psychopharmacology*, 2016, 2901–2914

PODKOWA K., Podkowa A., Sałat K., LENDA T., PILC A., PAŁUCHA-PONIEWIERA A.: Antidepressant-like effects of scopolamine in mice are enhanced by the group II mGlu receptor antagonist LY341 495. *Neuropharmacology*, 2016, 111, 169–179

Pomierny B., Fuxe K., Krzyżanowska W., REGULSKA M., Broniowska Ż., BUDZISZEWSKA B.: Participation of protein kinases in cytotoxic and proapoptotic effects of ethylene glycol ethers and their metabolites in SH-SY5Y cells. *Toxicol. Vitro*, 2016, 36, 153–163

Pomierny B., Krzyżanowska W., Niedzielska E., Broniowska Z., BUDZISZEWSKA B.: Ethylene glycol ethers induce apoptosis and disturb glucose metabolism in the rat brain. *Pharmacol. Rep.*, 2016, 68, 162–171

Przeklasa-Muszyńska A., Kocot-Kępska M., Dobrogowski J., Wiatr M., MIKA J.: Intravenous lidocaine infusions in a multidirectional model of treatment of neuropathic pain patients. *Pharmacol. Rep.*, 2016, 68, 1069–1075

RAFA D., KRĘGIEL J., POPIK P., RYGUŁA R.: Effects of optimism on gambling in the rat slot machine task. *Behav. Brain Res.*, 2016, 300, 97–105

RAFAŁO-ULIŃSKA A., Piotrowska A., Kryczyk A., Opoka W., SOWA-KUĆMA M., MISZTAK P., Rajkowska G., Stockmeier C. A., Datka W., NOWAK G., SZEWCZYK B.: Zinc transporters protein level in postmortem brain of depressed subjects and suicide victims. *J. Psychiatr. Res.*, 2016, 83, 220–229

Ratajczak P, Kus K, GOŁEMBIOWSKA K, NOWORYTA-SOKOŁOWSKA K, Woźniak A, Zaprutko T, Nowakowska E.: The influence of aripiprazole and olanzapine on neurotransmitters level in frontal cortex of prenatally stressed rats. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2016, 46, 122–130

ROGÓŻ Z., KAMIŃSKA K.: The effect of combined treatment with escitalopram and risperidone on the MK-801-induced changes in the object recognition test in mice. *Pharmacol. Rep.*, 2016, 68, 116–120

ROJEWSKA E., PIOTROWSKA A., MAKUCH W., PRZEWŁOCKA B., MIKA J.: Pharmacological kynurenine 3-monooxygenase enzyme inhibition significantly reduces neuropathic pain in a rat model. *Neuropharmacology*, 2016, 102, 80–91

Rossetti A. C., PAPP M., GRUCA P., Paladini M. S., Racagni G., Riva M. A., Molteni R.: Stress-induced anhedonia is associated with the activation of the inflammatory system in the rat brain: Restorative effect of pharmacological intervention. *Pharmacol. Res.*, 2016, 103, 1–12

RYGUŁA R., POPIK P.: Trait "pessimism" is associated with increased sensitivity to negative feedback in rats. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.*, 2016, 16, 516–526

RYSZ M., BROMEK E., DANIEL W. A.: Activation of brain serotonergic system by repeated intracerebral administration of 5-hydroxytryptophan (5-HTP) decreases the expression and activity of liver cytochrome P450. *Biochem. Pharmacol.*, 2016, 99, 113–122

RYSZ M., BROMEK E., HADUCH A., LISKOVA B., WÓJCIKOWSKI J., DANIEL W. A.: The reverse role of the hypothalamic paraventricular (PVN) and arcuate (ARC) nuclei in the central serotonergic regulation of the liver cytochrome P450 isoform CYP2C11. *Biochem. Pharmacol.*, 2016, 112, 82–89

RZEMIENIEC J., LITWA E., WNUK A., LASOŃ W., KRZEPTOWSKI W., KAJTA M.: Selective aryl hydrocarbon receptor modulator 3,3'-diindolylmethane impairs AhR and ARNT signaling and protects mouse neuronal cells against hypoxia. *Mol. Neurobiol.*, 2016, 53, 5591–5606

RZEŹNICZEK S., OBUCHOWICZ E., Datka W., Siwek M., Dudek D., Kmiotek K., Oved K., Shomron N., Gurwitz D., PILC A.: Decreased sensitivity to paroxetine-induced inhibition of peripheral blood mononuclear cell growth in depressed and antidepressant treatment-resistant patients. *Transl. Psychiatr.*, 2016, 6, Art. No.e827

SATAŁA G., DUSZYŃSKA B., STACHOWICZ K., RAFAŁO A., POCHWAT B., Luckhart C., Albert P. R., Daigle M., Tanaka K. F., Hen R., LENDA T., NOWAK G., BOJARSKI A. J., SZEWCZYK B.: Concentration-dependent dual mode of Zn action at serotonin 5-HT_{1A} receptors: in vitro and in vivo studies. *Mol. Neurobiol.*, 2016, 53, 6869–6881

SIKORA M., TOKARSKI K., BOBULA B., Zajdel J., JASTRZĘBSKA K., CIEŚLAK P. E., ZYGMUNT M., SOWA J., SMUTEK M., KAMIŃSKA K., GOŁEMBIOWSKA K., Engblom D., HESS G., PRZEWŁOCKI R., PARKITNA J. R.: NMDA receptors on dopaminergic neurons are essential for drug-induced conditioned place preference. *eNeuro*, 2016, 3, e0084-15.2016

Siwek M., SOWA-KUĆMA M., Styczeń K., MISZTAK P., SZEWCZYK B., Topór-Mądry R., NOWAK G., Dudek D., Rybakowski J. K.: Thiobarbituric acid-reactive substances: markers of an acute episode and a late stage of bipolar disorder. *Neuropsychobiology*, 2016, 73, 116–122

Siwek M., SOWA-KUĆMA M., Styczeń K., SZEWCZYK B., Reczyński W., MISZTAK P., Topór-Mądry R., NOWAK G., Dudek D., Rybakowski J. K.: Decreased serum zinc concentration during depressive episode in patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.*, 2016, 190, 272–277

Stachowicz A., GŁOMBIK K., Olszanecki R., BASTA-KAIM A., Suski M., LASOŃ W., Korbut R.: The impact of mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH2) activation by Alda-1 on the behavioral and biochemical disturbances in animal model of depression. *Brain Behav. Immun.*, 2016, 51, 144–153

STAROŃ J., WARSZYCKI D., KURCZAB R., SATAŁA G., BUGNO R., HOGENDORF A., BOJARSKI A. J.: Halogen bonding enhances activity in a series of dual 5-HT₆/D₂ ligands designed in a hybrid biosostere generation/virtual screening protocol. *RSC Adv.*, 2016, 6, 54918–54925

Stawowczyk E., Kawalec P., PILC A.: Cost-utility analysis of infliximab with standard care versus standard care alone for induction and maintenance treatment of patients with ulcerative colitis in Poland. *Pharmacotherapy*, 2016, 36, 472–481

Stawowczyk P., Kawalec P., PILC A.: Cost-utility analysis of 1-year treatment with adalimumab/standard care and standard care alone for ulcerative colitis in Poland. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2016, 72, 1319–1325

Stawowczyk E., Kawalec P., PILC A.: Cost-effectiveness analysis of 1-year treatment with golimumab/standard care and standard care alone for ulcerative colitis in Poland. *PLoS One*, 2016, 11, e0160444

STOJAKOWSKA A., MALARZ J., Kiss A. K.: Hydroxycinnamates from elecampane (*Inula helenium* L.) callus culture. *Acta Physiol. Plant.*, 2016, 38, Art. No. 41

Strekowski L., Sączewski J., Raux E., Fernando N., Klenc J., Paranjpe S., Raszkiewicz A., Blake A. L., Ehalt A. J., Barnes S., Baranowski T. C., Sullivan S. M., SATAŁA G., BOJARSKI A. J.: Synthesis and structure-activity relationship analysis of 5-HT₇ receptor antagonists: piperazin-1-yl substituted unfused heterobiaryls. *Molecules*, 2016, 21, Art. No.433

Styczeń K., SOWA-KUĆMA M., Siwek M., Dudek D., Reczyński W., MISZTAK P., SZEWCZYK B., Topór-Mądry R., Opoka W., NOWAK G.: Study of the serum copper levels in patients with major depressive disorder. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2016, 174, 287–293

Szczepanowicz K., JANTAS D., Piotrowski M., STAROŃ J., LEŚKIEWICZ M., REGULSKA M., LASOŃ W., Warszyński P.: Encapsulation of curcumin in polyelectrolyte nanocapsules and their neuroprotective activity. *Nanotechnology*, 2016, 27, Art. No. 35 510, DOI: 10.1088/0957–4484/27/35/355 101

SZKLARCZYK K., KOROSTYŃSKI M., GOŁDA S., PIECHOTA M., FICEK J., PRZEWŁOCKI R.: Endogenous opioids regulate glucocorticoid-dependent stress-coping strategies in mice. *Neuroscience*, 2016, 330, 121–137

Szychowski K. A., WNUK A., KAJTA M., Wójtowicz A. K.: Triclosan activates aryl hydrocarbon receptor (AhR)-dependent apoptosis and affects Cyp1a1 and Cyp1b1 expression in mouse neocortical neurons. *Environ. Res.*, 2016, 151, 106–114

ŚLUSARCZYK J., Piotrowski M., Szczepanowicz K., REGULSKA M., LEŚKIEWICZ M., Warszyński P., BUDZISZEWSKA B., LASOŃ W., BASTA-KAIM A.: Nanocapsules with polyelectrolyte shell as a platform for 1,25-dihydroxyvitamin D3 neuroprotection: study in organotypic hippocampal slices. *Neurotox. Res.*, 2016, 30, 581–592

ŚLUSARCZYK J., TROJAN E., GŁOMBIK K., CHAMERA K., ROMAN A., BUDZISZEWSKA B., BASTA-KAIM A.: Fractalkine attenuates microglial cell activation induced by prenatal stress. *Neural Plast.*, 2016, 2016, Art. ID 7 258 201

ŚLUSARCZYK J., TROJAN E., GŁOMBIK K., PIOTROWSKA A., BUDZISZEWSKA B., KUBERA M., POPIOŁEK-BARCZYK K., LASOŃ W., MIKA J., BASTA-KAIM A.: Anti-inflammatory properties of tianeptine on lipopolysaccharide-induced changes in microglial cells involve toll-like receptor-related pathways. *J. Neurochem.*, 2016, 136, 958–970

ŚLUSARCZYK J., TROJAN E., WYDRA K., GŁOMBIK K., CHAMERA K., KUCHARCZYK M., BUDZISZEWSKA B., KUBERA M., LASOŃ W., FILIP M., BASTA-KAIM A.: Beneficial impact of intracerebroventricular fractalkine administration on behavioral and biochemical changes induced by prenatal stress in adult rats: Possible role of NLRP3 inflammasome pathway. *Biochem. Pharmacol.*, 2016, 113, 45–56

ŚMIEJA M., WARSZYCKI D.: Average information content maximization—a new approach for fingerprint hybridization and reduction. *PLoS One*, 2016, 11, Art. No. e0146666

TROJAN E., GŁOMBIK K., ŚLUSARCZYK J., BUDZISZEWSKA B., KUBERA M., ROMAN A., LASOŃ W., BASTA-KAIM A.: The beneficial impact of antidepressant drugs on prenatal stress-evoked malfunction of the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) protein family in the olfactory bulbs of adult rats. *Neurotox. Res.*, 2016, 29, 288–298

WAŚNIK A., POLAK D., ROMAŃSKA I., MICHALUK J., ANTKIEWICZ-MICHALUK L.: The impact of 1MeTIQ on the dopaminergic system function in the 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Pharmacol. Rep.*, 2016, 68, 1205–1213

WAŚNIK A., ROMAŃSKA I., ANTKIEWICZ-MICHALUK L.: Comparison of the effects of acute and chronic administration of tetrahydroisoquinoline amines on the in vivo dopamine release: A microdialysis study in the rat striatum. *Neurotox. Res.*, 2016, 30, 648–657

WAŚNIK A., ROMAŃSKA I., MICHALUK J., ZELEK-MOLIK A., NALEPA I., ANTKIEWICZ-MICHALUK L.: Neuroprotective effect of the endogenous amine 1MeTIQ in an animal model of Parkinson's disease. *Neurotox. Res.*, 2016, 29, 351–363

WNUK A., RZEMIENIEC J., LITWA E., LASOŃ W., Krzeptowski W., Wójtowicz A. K., KAJTA M.: The crucial involvement of retinoid X receptors in DDE neurotoxicity. *Neurotox. Res.*, 2016, 29, 155–172

WOŹNIAK M., Acher F., ŁASOŃ-TYBURKIEWICZ M., GRUCA P., PAPP M., PILC A., WIEROŃSKA J. M.: Involvement of GABA_B receptor signaling in antipsychotic-like action of the novel orthosteric agonist of the mGlu4 receptor, LSP4-2022. *Curr. Neuropharmacol.*, 2016, 14, 413–426

Zagórska A., Gryzła B., SATAŁA G., BOJARSKI A.J., Głuch-Lutwin M., Mordyl B., Kazek G., Pawłowski M.: Receptor affinity and phosphodiesterases 4B and 10A activity of octahydro- and 6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl-alkyl derivatives of imidazo- and pyrimidino[2,1-f]purines. *Acta Pol. Pharm.*, 2016, 73, 369–377

Zajdel P., Marciniec K., SATAŁA G., Canale V., KOS T., Partyka A., Jastrzębska-Więsek M., Wesołowska A., BASIŃSKA-ZIOBRON A., WÓJCIKOWSKI J., DANIEL W. A., BOJARSKI A. J., POPIK P.: N1-azinylsulfonyl-1H-indoles: 5-HT₆ receptor antagonists with procognitive and antidepressant-like properties. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2016, 7, 618–622

Zalewska T., BIELAWSKI A., Stanaszek L., WIECZERZAK K., Ziemka-Nałęcz M., NALEPA I.: Imipramine administration induces changes in the phosphorylation of FAK and PYK2 and modulates signaling pathways related to their activity. *Biochim. Biophys. Acta-Gen. Subj.*, 2016, 1860, 424–433

Żmudzki P., SATAŁA G., Chłoń-Rzepa G., BOJARSKI A. J., Kazek G., Siwek A., Gryboś A., Głuch-Litwin M., Wesołowska A., Pawłowski M.: Structure-5-HT₂ receptor affinity relationship in a new group of 1-aryl-piperazynylalkyl derivatives of 8-dialkylamino-3,7-dimethyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione. *Arch. Pharm.*, 2016, 349, 774–784

Żołądź J. A., Majerczak J., Grassi B., Szkutnik Z., KOROSTYŃSKI M., GOŁDA S., Grandys M., Jarmuszkiewicz W., Kilarski W., Karasiński J., Korzeniewski B.: Mechanisms of attenuation of pulmonary V'O₂ slow component in humans after prolonged endurance training. *PLoS One*, 2016, 11, Art. No.e0154135

ŻURAWEK D., KUŚMIDER M., FARON-GÓRECKA A., GRUCA P., PABIAN P., KOLASA M., SOLICH J., SZAFRAN-PILCH K., PAPP M., DZIEDZICKA-WASYLEWSKA M.: Time-dependent miR-16 serum fluctuations together with reciprocal changes in the expression level of miR-16 in mesocortical circuit contribute to stress resilient phenotype in chronic mild stress – An animal model of depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2016, 26, 23–36

ŻYCHOWSKA M., ROJEWSKA E., MAKUCH W., Luvisetto S., Pavone F., Marinelli S., PRZEWŁOCKA B., MIKA J.: Participation of pro- and anti-nociceptive interleukins in botulinum toxin A-induced analgesia in a rat model of neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol.*, 2016, 791, 377–388

ŻYCHOWSKA M., ROJEWSKA E., PIOTROWSKA A., KREINER G., MIKA J.: Microglial inhibition influences XCL1/XCR1 expression and causes analgesic effects in a mouse model of diabetic neuropathy. *Anesthesiology*, 2016, 125, 573–589

B. Prace monograficzne, przeglądowe, popularnonaukowe

Basińska-Ziobroń A.: Myszy transgeniczne i chimeryczne w badaniach metabolizmu i toksyczności nowych leków. *Wszechświat*, 2016, 117, 190–194

Borroto-Escuela D. O., WYDRA K., Pintsuk J., Narvaez M., Corrales F., ZANIEWSKA M., Agnati L. F., Franco R., Tanganelli S., Ferraro L., FILIP M., Fuxe K.: Understanding the functional plasticity in neural networks of the basal ganglia in cocaine use disorder: A role for allosteric receptor-receptor interactions in A2A-D2 heteroreceptor complexes. *Neural Plast.*, 2016, 2016, Art. ID 4827268

Bortolato B., Hyphantis T.N., Valpione S., Perini G., Maes M., Morris G., KUBERA M., Köhler C.A., Fernandes B.S., Stubbs B., Pavlidis N., Carvalho A.F.: Depression in cancer: The many biobehavioral pathways driving tumor progression. *Cancer Treat Rev.* 2016, 52, 58–70

CHORAŻKA K.: Plastyczność neuronalna – Twój przyjaciel czy wróg?. *Wszechświat*, 2016, 117, 181–189

Ferraro L., Fasiolo L. T., Beggiano S., Borelli A. C., Pomierny-Chamioło L., Frankowska M., Antonelli T., Tomasini M. C., Fuxe K., FILIP M.: Neurotensin: A role in substance use disorder? *J. Psychopharmacol.*, 2016, 30, 112–127

FIJAŁ K., FILIP M.: Clinical/therapeutic approaches for cannabinoid ligands in central and peripheral nervous system diseases: Mini review. *Clin. Neuropharmacol.*, 2016, 39, 94–101

Jaeschke R. R., SOWA-KUĆMA M., PAŃCZYŻYŃ-TRZEWIK P., MISZTAK P., Styczeń K., Datka W.: Lurasidone: The 2016 update on the pharmacology, efficacy and safety profile. *Pharmacol. Rep.*, 2016, 68, 748–755

KAJTA M., RZEMIENIEC J., Rużyłło W.: Poszukiwanie nowych strategii w leczeniu uszkodzeń mózgu wywołanych niedotlenieniem i niedokrwieniem. *Nauka*, 2016, 3, 55–73

KAMIŃSKA K.: Genotoksyczne efekty działania substancji psychoaktywnych. *Wszechświat*, 2016, 117, 175–181

Kawalec P., PILC A.: An indirect comparison of infliximab versus adalimumab or golimumab for active ulcerative colitis. *Arch. Med. Sci.*, 2016, 12, 1097–1109

Kleczkowska P., Smaga I., FILIP M., Bujalska-Zadrożny M.: Cannabinoid ligands and alcohol addiction: A promising therapeutic tool or a humbug? *Neurotox. Res.*, 2016, 29, 173–196

Kleczkowska P., Smaga I., FILIP M., Bujalska-Zadrożny M.: Are alcohol anti-relapsing and alcohol withdrawal drugs useful in cannabinoid users? *Neurotox Res.*, 2016, 30, 698–714

KOSMOWSKA B.: Zwierzęta transgeniczne i ich zastosowanie w badaniu choroby Parkinsona. *Wszechświat*, 2016, 117, 99–107

KREINER G.: The slavery of the h-index—measuring the unmeasurable. *Front. Hum. Neurosci.*, 2016, 10, Art. No. 556

Maes M., NOWAK G., Caso J. R., Leza J. C., Song C., KUBERA M., Klein H., Gałecki P., Noto C., Glaab E., Balling R., Berk M.: Toward omics-based, systems biomedicine, and path and drug discovery methodologies for depression-inflammation research. *Mol. Neurobiol.*, 2016, 53, 2927–2935

Makulec A., LASOŃ W., Józwiak S.: Marijuana derivatives in epilepsy treatment in childhood – Current knowledge (Pochodne marihuany w leczeniu padaczki u dzieci – aktualny stan wiedzy). *Pediatr. Pol.*, 2016, 91, 574–580

MAŁEK N., STAROWICZ K.: Dual-acting compounds targeting endocannabinoid and endovanilloid systems—a novel treatment option for chronic pain management. *Front. Pharmacol.*, 2016, 7, Art. No. 257

Moćko P., Kawalec P., Smela-Lipińska B., PILC A.: Effectiveness and safety of vedolizumab for treatment of Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Med. Sci.*, 2016, 12, 1088–1096

MORDALSKI S., RATAJ K., BOJARSKI A.J.: Structural tools for G Protein-Coupled Receptors. *Annual Rep. PAS*, 2016, 66–69

Munk C., Isberg V., MORDALSKI S., Harpsoe K., Hauser A. S., Kolb P., BOJARSKI A. J., Vriend G., Gloriam D. E.: GPCRdb: the G protein-coupled receptor database – an introduction. *Br. J. Pharmacol.*, 2016, 173, 2195–2207

Niedzielska E., Smaga I., Gawlik M., Moniczewski A., Stankowicz P., Pera J., FILIP M.: Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Mol. Neurobiol.*, 2016, 53, 4094–4125

NIKIFORUK A.: Od laboratorium do kliniki: ocena funkcji poznawczych w modelach zwierzęcych (Tydzień Mózgu 2016-03-18). *Wszechświat*, 2016, 117, 32–37

NIKIFORUK A.: Serotonergic and cholinergic strategies as potential targets for the treatment of schizophrenia. *Curr. Pharm. Design*, 2016, 22, 2093–2116

Oleś K., Składzień J., Bartuś K., Leszczyńska J., Bojanowska E., Krakowczyk Ł., MIKA J.: Characteristics, diagnosis and therapeutic strategies for IgG4-related orbital disease. *Pharmacol. Rep.*, 2016, 68, 507–513

PAŁUCHA-PONIEWIERA A., PILC A.: Glutamate-based drug discovery for novel antidepressants. *Expert. Opin. Drug Discov.*, 2016, 11, 873–883

POPIOŁEK-BARCZYK K., MIKA J.: Targeting the microglial signaling pathways: New insights in the modulation of neuropathic pain. *Curr. Med. Chem.*, 2016, 23, 2908–2928

Pytko K., Podkowa K., Rapacz A., PODKOWA A., Żmudzka E., Olczyk A., Sapa J., Filipek B.: The role of serotonergic, adrenergic and dopaminergic receptors in antidepressant-like effect. *Pharmacol. Rep.*, 2016, 68, 263–274

Sobolewska D., MICHALSKA K., Podolak I., Grabowska K.: Steroidal saponins from the genus *Allium*. *Phytochem. Rev.*, 2016, 15, 1–35

Strzelczyk G., VETULANI J.: Gdzie szukać miłości? *Znak* 2016, 729, 76–81

Strzelczyk G., VETULANI J.: O szczęściu, rozkoszy i dobrym życiu. *Znak*, 2016, 733, 72–78

ŚLUSARCZYK J., TROJAN E., CHWASTEK J., GŁOMBIK K., BASTA-KAIM A.: A potential contribution of chemokine network dysfunction to the depressive disorders. *Curr. Neuropharmacol.*, 2016, 14, 705–720

VETULANI J.: Kiedy emocje kłócą się z rozsądkiem. *Zachowania korzystne dla gatunku, budzące zastrzeżenia moralne. Część I. Eugenika. Wszechświat* 2016, 117, 42–50

VETULANI J.: Jak zostać super dziadkiem! *Głos seniora*, 2016, nr 20, 4–5

VETULANI J.: Bezpieczna starość w rozmowie z Łukaszem Salwarowskim. *Głos Seniora*, 2016, nr 20, 14–15

VETULANI J.: Ewolucja duszy. *Rozmawia Jerzy Ziemacki. Focus Ekstra* 2016, 1, 2–6

WIEROŃSKA J. M., Zorn S. H., Doller D., PILC A.: Metabotropic glutamate receptors as targets for new antipsychotic drugs: Historical perspective and critical comparative assessment. *Pharmacol. Ther.*, 2016, 157, 10–27

C. Wydawnictwa książkowe

Adamczyk P., PAPP M.: On the role of the endocannabinoid system in cocaine addiction. In: *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*, ed. Preedy V.R., Vol. 2 Stimulants, Club and Dissociative Drugs, Hallucinogens, Steroids, Inhalants and International Aspects. London: Academic Press–Elsevier, 2016, p. 48–62

Addy N. A., SOLECKI W. B.: Clinical syndromes of substance use disorder. In: *Genomics, Circuits, and Pathways in Clinical Neuropsychiatry*, eds. Lehner T., Miller B.L. State, M. W., London: Academic Press–Elsevier, 2016, p. 619–634

Borroto-Escuela D. O., WYDRA K., Ferraro L., Rivera A., FILIP M., Fuxe K.: Role of D2-like heteroreceptor complexes in the effects of cocaine, morphine, and hallucinogens. In: *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*, ed. Preedy V. R., Vol. 3 General Processes and Mechanisms, Prescription

Medications, Caffeine and Areca, Polydrug Misuse, Emerging Addictions and Non-Drug Addictions. London: Academic Press – Elsevier, 2016, p. 93-101

FARON-GÓRECKA A, SZAFRAN-PILCH K. Prolactin and somatostatin responses to antidepressant therapy. In: Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy, eds. López-Muñoz F, Srinivasan V, de Berardis D, Álamo C, Kato T.A., New Delhi (India): Springer, 2016, p. 655–666

FRANKOWSKA M., PRZEGALIŃSKI E., FILIP M. Targeting the GABAB receptor for the treatment of substance use disorder. In: GABAB Receptor, ed. Colombo G., Vol. 29 The Receptors, New Delhi (India): Springer, 2016, p. 263–286

JANTAS D. Cell-based systems of depression: An overview. In: Herbal Medicine in Depression, ed. Grosso C., Springer, Switzerland 2016, p. 75-117

KRZEMIŃSKA A. Zabezpieczenie i ponowne wykorzystanie dokumentacji badań naukowych (tzw. surowych danych) – teoria i praktyka. W: Archiwa w nauce. Nauka w archiwach, red. Rembiszewska D.K., Szamryk K.K., Białystok-Łomża 2016, s. 11–22

PRZEWŁOCKI R. Opioid peptides. In: Neuroscience in the 21st Century. From Basic to Clinical, 2nd Edition, eds. Pfaff D.W., Volkow N.D., New York: Springer Science+Business Media, 2016, p. 1783–1810

PRZEWŁOCKI R., Almeida O.F.X. Stress, opioid peptides, and receptors. In: Hormones, Brain and Behavior, 3rd Edition, eds. Pfaff D.W., Joels M., Academic Press, 2016

*RAFA D., POTASIEWICZ A., POPIK P., NIKIFORUK A. Test symulacji gry na maszynie wrzutowej: MPEP, antagonist receptorów mGlu5, działa hamująco na zachowania przypominające hazard w szczurzym modelu „jednorękiego bandyty”. W: Hazard i inne uzależnienia behawioralne: doniesienia z badań, Warszawa: Fundacja Pomocy Humanitarnej Res Humanae, 2015, s. 235–248

RAFAŁO A., SOWA-KUĆMA M., POCHWAT B., NOWAK G., SZEWCZYK B. Zinc deficiency and depression. In: Nutritional Deficiency, eds. Erkekoglu G., Kocer-Gumusel B., InTech, 2016, p. 3–22

SOCHACKA-OBROUŚNIK A. Index Seminarium 2016. Kraków: Instytut Farmakologii PAN, 2016

VETULANI J. Mazurek M. A w konopiach strach. Warszawa: PWN, ss. 186

VETULANI J. Strzelczyk G. Ćwiczenia duszy, rozciąganie mózgu. Kraków: Znak, 2016, ss. 240

VETULANI J. U mężczyzn płęć też zaczyna się od mózgu. W: Psychiatria pod krawatem, red. Dudek D., Rymaszewska J., Warszawa: Medical Education, s. 9–30

D. Prace oryginalne wykonane przez pracowników Instytutu w placówkach zagranicznych

*McGinty J.F., ZELEK-MOLIK A., Sun W.L.: Cocaine self-administration causes signaling deficits in corticostriatal circuitry that are reversed by BDNF in early withdrawal. *Brain Res.* 2015, 1628, 82–87

Trinko J.R., Land B.B., SOLECKI W.B., Wickham R.J., Tellez L.A., Maldonado-Aviles J., de Araujo I.E., Addy N.A., DiLeone R.J.: Vitamin D3: a role in dopamine circuit regulation, diet-induced obesity, and drug consumption. *eNeuro*, 2016, 19, 3, e0122-15.2016

*Wickham R.J., SOLECKI W.B., Nunes E.J., Addy N.A.: Distinct effects of ventral tegmental area NMDA and acetylcholine receptor blockade on conditioned reinforcement produced by food-associated cues. *Neuroscience*, 2015, 301, 384–394

E. Erraty

KRĘGIEL J., GOŁĘBIEWSKA J., POPIK P., RYGUŁA R.: Dopamine induces an optimism bias in rats – pharmacological proof for the translational validity of the ambiguous-cue interpretation test (Retraction of vol 297, pg 84, 2016). *Behav. Brain Res.* 2016, 308 245–245

Lewkowski J., Józwiak A., Tokarz P., Zagórski P. M., Hamera R., Cal D., SATAŁA G., BOJARSKI A. J.: Synthesis of some aminophosphonates bearing n-(fluorophenyl)-piperazynyl moiety and their activity toward serotonin receptors (vol 26, pg 290, 2015). *Heteroatom Chem.*, 2016, 27, 135–136

POTASIEWICZ A., KOS T., Ravazzini F., Puia G., Arias H.R., POPIK, P., NIKIFORUK A.: Pro-cognitive activity in rats of 3-furan-2-yl-N-p-tolyl-acrylamide, a positive allosteric modulator of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor (*Br. J. Pharmacol.*, 2015, 172, 5123–5135). *Br. J. Pharmacol.*, 2016, 173, 141

WAŚIK A., ROMAŃSKA I., MICHALUK J., ZELEK-MOLIK A., NALEPA I., ANTKIEWICZ-MICHALUK L.: Neuroprotective effect of the endogenous amine 1MeTIQ in an animal model of Parkinson's disease (vol 29, pg 351, 2016). *Neurotox. Res.*, 2016, 30, 283–283

II. PRACE PRZEDSTAWIONE NA ZJAZDACH I SYMPOZJACH

Addy N. A., Nunes E. J., Hughley S. M., SOLECKI W. B., Wickham R. J., Small K. M., Rajadhyaksha A. M.: Ventral tegmental area L-type calcium channel mechanisms mediating cue-induced cocaine seeking. 25th Annual Meeting of the International Behavioral Neuroscience Society, 07–11.06.2016 Budapest, Hungary. Program and Abstracts, 2016, p. 48

ANTKIEWICZ-MICHALUK L., ROMAŃSKA I., WAŚIK A., MICHALUK J.: Endogenous amines with antidepressant-like effects. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Kraków, Poland. Abstract Book, 2016, p. 101

BARUT J., SKUPIO U., MARUT Ł., PRZEWŁOCKI R.: Regulation of gene in response to depressive-like behavior induced by morphine abstinence. *Neuronus* 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 35

BARUT J., SKUPIO U., MARUT Ł., PRZEWŁOCKI R.: Comparison of gene transcription and depressive-like symptoms following chronic morphine and dexamethasone administration in mice:

a) 29th European College of Neuropsychopharmacology Congress, 17–20.09.2016 Vienna, Austria. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2016, 26, Suppl. 2, S291-S292

b) Joint Conference: The 13th International Symposium "Molecular basis of pathology and therapy in neurological disorders" and The 4th International Conference "Stem cells: therapeutic outlook for nervous system disorders", 17–18.11.2016 Warsaw, Poland. *Folia Neuropathol.*, 2016, 54, 307

BASTA-KAIM A., ŚLUSARCZYK J., BUDZISZEWSKA B., LEŚKIEWICZ M., KUBERA M., TROJAN E., CHAMERA K., GŁOMBIK K.: Opposite role of fractalkine and inflammatory mediators on the behavioral and biochemical changes in brain: link to depression. Proceedings of the 18th World Congress of Psychophysiology (IOP2016) of the International Organization of Psychophysiology (IOP), 31.08–04.09.2016 Havana, Cuba. *Int. J. Psychopharmacol.*, 2016, 108, 117

BASTA-KAIM A., LEŚKIEWICZ M., TROJAN E., BUDZISZEWSKA B., ŚLUSARCZYK J., GŁOMBIK K., CHAMERA K., REGULSKA M.: The beneficial action of antidepressant drugs on the chemokine CCL2/CCR2 brain communication: study in an animal model of depression. 10th FENS Forum of Neuroscience, 02–06.07.2016 Copenhagen, Denmark. Programme Book, 2016, p. 238

BATOR J., LATUSZ J., WĘDZONY K., MAĆKOWIAK M.: Brain development, schizophrenia and enriched environment. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 73–74

BIELAWSKI A., ZELEK-MOLIK A., KOWALSKA M.: Beta(1)-adrenergic receptor blockade during chronic restraint stress modulates the expression of apoptotic signaling-related genes in rat hippocampus. Joint Conference: The 13th International Symposium "Molecular basis of pathology and therapy in neurological disorders" and The 4th International Conference "Stem cells: therapeutic outlook for nervous system disorders", 17–18.11.2016 Warsaw, Poland. *Folia Neuropathol.*, 2016, 54, 307–308

Błasiak E., Łukasiewicz S., Szczepanowicz K., Warszyński P., DZIEDZICKA-WASYLEWSKA M.: Biocompatible polymeric nanoparticles as promising candidates for drug delivery. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 18

BRAŃSKI P., HOGENDORF A., BURNAT G., WIEROŃSKA J., CHRUŚCICKA B., CHOROBİK P., MY SZOR I., WOŹNIAK M., BUGNO R., BOJARSKI A., Sylte I., PILC A.: IP272 050, a novel mGluR8 positive allosteric modulator. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 132

Brodowicz J., FILIP M.: Funkcjonalne inhibitory kwaśnej sfingomielinazy jako nowy cel terapeutyczny w depresji; Functional inhibitors of acid sphingomyelinase as a new therapeutic target for depression:

a) XXX Ogólnopolskie Seminarium pt., „Mechanizmy służące utrzymaniu życia i regulacji fizjologicznych”, 25.06.2016 Krakow, Polska. Materiały konferencyjne, 2016

b) Joint Conference: The 13th International Symposium "Molecular basis of pathology and therapy in neurological disorders" and The 4th International Conference "Stem cells: therapeutic outlook for nervous system disorders", 17–18.11.2016 Warsaw, Poland. *Folia Neuropathol.*, 2016, 54, 308–309

Brodowicz J., FILIP M.: The effect of some antidepressants on the metabolism of ceramide in the synthesis de novo pathway in the structure of rat brain. 6th International Conference Aspects of Neuroscience, 25–27.11.2016 Warsaw, Poland. Abstract book, 2016, p. 39–40

Bromek E., Rysz M., Haduch A., Daniel W. A.: The effect of serotonergic receptor activation in the paraventricular nuclei of the hypothalamus on the expression of liver cytochrome P450. 29th European College of Neuropsychopharmacology Congress, 17–20.09.2016 Vienna, Austria. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2016, 26, Suppl. 2, S200-S201

BUGNO R., STAROŃ J., HOGENDORF A.S., SATAŁA G., WARSZYCKI D., MORDALSKI S., BOJARSKI A.J.: Synthesis and evaluation of a new indole-based series as nonbasic 5-HT₆ receptor ligands. VIII Congress on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, P95

BUGNO R., Strekowska A., HOGENDORF A.S., SATAŁA G., WARSZYCKI D., MORDALSKI S., BOJARSKI A.J.: Design, synthesis and structure-activity relationships of 1-(arylsulfonyl)-1H-indole derivatives as non-basic 5-HT₆ receptor ligands. XXIV EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry, 28.08–01.09.2016 Manchester, United Kingdom. Book of Abstracts, 2016, p. 245

BURNAT G., BRAŃSKI P., KACZOROWSKA K., CHOROBİK P., STANKIEWICZ A., BUGNO R., BOJARSKI A., PILC A.: Discovering new allosteric modulators for mGlu7 receptor- characterization of new compound IP562 257. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 130

Canale V., Partyka A., SATAŁA G., Słoczyńska K., Pękała E., Wesołowska A., BOJARSKI A. J., Zajdel P.: Towards metabolically stable arylsulfonamide derivatives of (aryloxy)ethyl piperidines as potent 5-HT₇ receptor antagonists with antidepressant and anxiolytic properties. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 134

Canale V., SATAŁA G., Kalicka B., Partyka A., Pękała E., BOJARSKI A.J., Zajdel P.: Towards metabolically stable arylsulfonamide derivatives of (aryloxy)ethyl piperidines as potent and selective 5-HT₇ receptor antagonists with antidepressant and anxiolytic properties. VIII Congress on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, PP14

Canale V., Steczko M., SATAŁA G., Słoczyńska K., Kalicka B., Pękała E., BOJARSKI A.J., Zajdel P.: Towards metabolically stable arylsulfonamide derivatives of (aryloxy)ethyl piperidines as potent and selective 5-HT₇ receptor antagonists. 6th RSC/SCI symposium on GPCRs in Medicinal Chemistry, 13–15.06.2016 Verona, Italy. Book of Abstracts, 2016, P06

Canale V., Steczko M., SATAŁA G., Kalicka B., Partyka A., Pękała E., BOJARSKI A.J., Zajdel P.: Novel arylsulfonamides of (aryloxy)ethyl piperidines as potent and metabolically stable 5-HT₇ receptor antagonists. 52 International Conference on Medicinal Chemistry (RICT 2016), 06–08.07.2016 Caen, France. Book of Abstracts, 2016, P137

CHAMERA K., TROJAN E., ŚLUSARCZYK J., GŁOMBIK K., BASTA-KAIM A.: The influence of chronic venlafaxine administration on the chemokine CXCL12 concentration in the brain of adult offspring rats – study in the animal model of depression. 22nd Scientific Conference of the Society on Neuroimmune Pharmacology, 06–09.04.2016 Krakow, Poland. *J. Neuroimmune Pharm.*, 2016, 11, Suppl. 1, S9

CHAMERA K., TROJAN E., ŚLUSARCZYK J., GŁOMBIK K., BASTA-KAIM A.: Prenatal stress increases hippocampal levels of pro-inflammatory factors: IL-1 β , IL-18 and CCL2 in young offspring rats. *Neuronus* 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 91

CHAMERA K., TROJAN E., ŚLUSARCZYK J., GŁOMBIK K., BASTA-KAIM A.: Up-regulation of inflammatory factors in the hippocampus and frontal cortex of young prenatally stressed rats. 2nd Central European Biomedical Congress “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 90–91

CHAMERA K., TROJAN E., ŚLUSARCZYK J., GŁOMBIK K., BASTA-KAIM A.: Maternal immune activation leads to behavioral changes in male rat offspring. CAJAL-ISN course. Glial cells in health and disease, 28.11–10.12.2016 Bordeaux, France. Materiały zjazdowe, 2016

CHOCYK A., MAJCHER-MAŚLANKA I., SOLARZ A., WĘDZONY K.: Early-life stress and dysfunction of the medial prefrontal cortex as risk factors for mental disorders. 2nd Central European Biomedical Congress “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 49–50

CHOROBK P., BRAŃSKI P., STAROŃ J., CHRUŚCICKA B., PILC A.: Identification of IP340144, a new scaffold for negative allosteric modulators of mGluR5. 2nd Central European Biomedical Congress “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 131

CHWASTEK J., JANTAS D., LASOŃ W.: The expression of ATMIN protein and mRNA decreases in neuronal-like differentiated SH-SY5Y cells after H₂O₂ and rotenone treatment. *Neuronus* 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 91

CHWASTEK J., JANTAS D., LASOŃ W.: Different mechanisms are involved in ATM kinase inhibitor mediated protection against the H₂O₂- and doxorubicin-induced neuronal cells damage. 2nd Central European Biomedical Congress “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 95

CIEŚLAK P. E., RODRIGUEZ PARKITNA J.: Adaptive decision-making in mice with neuron-type specific inactivation of glutamate receptors in the dopamine system. Society for Neuroeconomics 2016, 14th Annual Meeting, 28–30.08.2016 Berlin, Germany. Abstract book, 2016, p. 69

CIEŚLAK P. E., RODRIGUEZ PARKITNA J.: The role of glutamate receptor-dependent signaling in the dopamine system in reinforcement learning. *Dopamine* 2016, 05–08.09.2016 Vienna, Austria. Abstract book, 2016, p. 235

CIEŚLIK P., WOŹNIAK M., PILC A., WIEROŃSKA J. M.: Positive allosteric modulator of M4 muscarinic receptor displays antipsychotic-like effect in animal models of schizopreni. 4th International Seminar on Behavioral Methods. Various species – similar behaviors, 08.09.2016 Katowice, 09–10.09.2016 Wisła, Poland. Book of Abstracts, 2016, p. 28

CURZYTEK K., DUDA W., Fagan E., Connor T., GRUCA P., LEŚKIEWICZ M., REGULSKA M., KUREK A., DETKA J., KORZENIAK B., KUBERA M.: The kynurenine pathway in rats resistant to antidepressant effect of imipra-

mine. 22nd Scientific Conference of the Society on Neuroimmune Pharmacology, 06–09.04.2016 Krakow, Poland. *J. Neuroimmune Pharm.*, 2016, 11, Suppl. 1, S11-S12

CURZYTEK K., KUBERA M.: Antidepressant drugs are involved in the regulation of inflammatory response in the stimulated human cell line HaCaT. *Neuronus* 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 91

CURZYTEK K., KUBERA M.: Antidepressant drugs inhibit production of inflammatory factors in stimulated human HaCaT cells. 12th EFIS-EJI Tatra Immunology Conference, 03–07.09.2016 Štrbské Pleso, Slovakia. Abstract book, 2016

Daniel W. A., Haduch A., Bromek E., Kot M. Wójcikowski J., Gruca P., Litwa E., Tota K., Papp M.: The effect of antidepressant treatment on the activity of liver cytochrome P450 (CYP) during chronic mild stress (CMS). 29th European College of Neuropsychopharmacology Congress, 17–20.09.2016 Vienna, Austria. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2016, 26, Suppl. 2, S446-S447

Danielewicz J., HESS G.: Imipramine treatment partially reverses the effects of maternal separation stress on synaptic modification range in the rat lateral amygdale. *Neuronus* 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 35

Dencher N.A., Decker V., Dzinic T., Frenzel M., Guevara C.R., Kern S., Kratochwil M., KUTER K., Marx, S.-H., Meckel T., Malyar N., Bogorodskiy A., Okhrimenko I., OSSOWSKA K., Poetsch A., Sugawa M.D.: Mitochondrial membranes as the site of ageing and of neurodegenerative diseases. Conference "Biomembranes 2016". 26–30.09.2016 Moscow, Russia. Abstract Book, 2016. p. 39–42

DETKA J., KUREK A., GŁOMBİK K., KUCHARCZYK M., BASTA-KAIM A., LASONI W., BUDZISZEWSKA B.: Brain insulin and incretin action in an animal model of obesity and depression comorbidity. 10th FENS Forum of Neuroscience, 02–06.07.2016, Copenhagen, Denmark. Programme Book, 2016, p.132

DETKA J., ŚLUSARCZYK J., BUDZISZEWSKA B.: The influence of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on corticotropin-releasing hormone promoter gene in a hypothalamic cell line. *Neuronus* 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 67

DROZD R., CIEŚLAK P. E., RYCHLIK M., RODRIGUEZ PATKITNA J., RYGUŁA R.: Optimistic rats are willing to risk; a role for dopamine. *Neuronus* 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 68–69

DROZD R., ROJEK K., RYGUŁA R.: Trait pessimism determines vulnerability of rats to the stress induced motivational deficits – unexpected results from the attentional set shifting task:

a) 4th International Seminar on Behavioral Methods. Various species – similar behaviors, 08.09.2016 Katowice, 09–10.09.2016 Wisła, Poland. Book of Abstracts, 2016, p. 8–19

b) 2016 Workshop on Translational Neuroscience & Mental Disorders – bridging the gap between animal models and the human condition, 04–09.11.2016, Erice, Sicily, Italy

DUBIEL M., FARON-GÓRECKA A., PABIAN P., KUŚMIDER M., KOLASA M., SOLICH J. ŻURAWEK D., DZIEDZICKA-WASYLEWSKA M.: The impact of clozapine on the dopamine D2 receptor binding in ketamine induced attentional set shift task model. *Dopamine* 2016, 05–08.09.2016 Vienna, Austria. Abstract book, 2016, p. 157

DUBIEL M., FARON-GÓRECKA A., PABIAN P., DZIEDZICKA-WASYLEWSKA M.: Effect of clozapine on ketamine-induced cognitive impairments in mice. *Neuronus* 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 72

FARON-GÓRECKA A.: Rola prolaktyny i somatostatyny w zwierzęcym modelu depresji. XXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego 15.–17.09.2016 Katowice, Polska

Frączek-Szczypta A., Wedel-Grzenda A., Ciepiela F., JANTAS D., Zimowski S., Blazewicz S.: Carbon nano-materials hybrid coatings as a support for nerve cells stimulation and regeneration. *The World Confer-*

ence on Carbon: Common fundamentals, remarkably versatile applications, CARBON, 10–15.07.2016 The Penn Stater Conference Center Hotel, State College, Pennsylvania, USA. Poster P1-5

Frączek-Szczypta A., Wedel-Grzenda A., JANTAS D.: Influence of microstructure and chemistry of carbon nanomaterials coatings on nerve cells. 25th Anniversary Conference on Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine, 13–16.10.2016 Rytro, Poland. Engineering of Biomaterials (Inżynieria Biomateriałów), 2016, p. 119

Freyd T., Evenseth L.M., Wushur I., Gabrielsen M., WARSZYCKI D., MORDALSKI S., BRAŃSKI P., CHRUSCICKA B., BURNAT G., PILC A., BOJARSKI A.J., Sylte I.: Screening for new GABAB receptor compounds, Glisten 2016 Prague, 26–27.09.2016 Prague, Czech Republic. Book of Abstracts, 2016, p. 64

Freyd T., WARSZYCKI, D., Gabrielsen M., MORDALSKI S., BOJARSKI A.J., Sylte I.: Allosteric modulation of the human GABAB receptor. VIII Conservatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, P118

Fritz M., Klawonn A.M., Nilsson A., Kumar Singh A., Zajdel J., Björk Wilhelms D., Lazarus M., Schwaninger M., RODRIGUEZ PARKITNA J., Saper C.B., Blomqvist A., Engblom D.: Inflammation-induced aversion is elicited by prostaglandin-dependent modulation of dopaminergic. Dopamine 2016, 05–08.09.2016 Vienna, Austria. Abstract book, 2016, p. 147

Fuxe K., WYDRA K., Tarakanov A., FILIP M., Borroto-Escuela D. O.: Heteroreceptor complexes and their allosteric receptor-receptor interactions as a novel biological principle for integration of communication in the CNS: Targets for drug development in mental and neurological disorders. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 9–10

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:

a) Neuronus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum. pl, 2016, p. 67

b) 6th International Conference Aspects of Neuroscience, 25–27.11.2016 Warsaw, Poland. Abstract book, 2016, p. 38

GAWLIŃSKI D., ZANIEWSKA M., Smaga-Maślanka I., FARON-GÓRECKA A., FILIP M.: Effects of acute and repeated administration of antidepressants and drugs with antidepressant activity on [3H]ketanserin binding to serotonin (5-HT)2A receptors in rat brain structures. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 105

GŁOMBIK K., Stachowicz A., Olszanecki R., TROJAN E., ŚLUSARCZYK J., BASTA-KAIM A.: Regulation of mitochondrial protein expression in the hippocampus by acute peripheral lipopolysaccharide administration- study in an animal model of depression. 22nd Scientific Conference of the Society on Neuroimmune Pharmacology, 06–09.04.2016 Krakow, Poland. J. Neuroimmune Pharm., 2016, 11, Suppl. 1, S15-S16

GŁOMBIK K., Stachowicz A., Olszanecki R., TROJAN E., ŚLUSARCZYK J., CHAMERA K., BASTA-KAIM A.: Imipramine attenuates mitochondrial disturbances in frontal cortex- study in animal model of depression. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 71

GŁOMBIK K., TROJAN E., KUREK A., ŚLUSARCZYK J., BASTA-KAIM A.: Influence of metformin on the maternal diabetes-induced changes in the hippocampus of rat offspring. Neuronus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum. pl, 2016, p. 75–76

GOŁEMBIK K., TROJAN E., KUREK A., ŚLUSARCZYK J., CHAMERA K., BASTA-KAIM A.: The beneficial effect of glyburide on the evoked by maternal diabetes changes in the offspring brain. 12th EFIS-EJI Tatra Immunology Conference, 3–7.09.2016 Štrbské Pleso, Slovakia. Materiały zjazdowe, 2016

GOŁĘBIEWSKA J., DROZD R., ROJEK K., RYCHLIK M., RYGUŁA R.: Neuroanatomical and neurochemical background of cognitive judgment bias in rats. 4th International Seminar on Behavioral Methods. Various species – similar behaviors, 08.09.2016 Katowice, 09–10.09.2016 Wisła, Poland. Book of Abstracts, 2016, p. 21

GOŁĘBIEWSKA K., GÓRSKA A., KAMIŃSKA K., KREINER G.: DNA damaging effect of caffeine and methamphetamine combination in the mouse brain. IV International Conference on Novel Psychoactive Substances, 30–31.05.2016 Budapest, Hungary. Res. Adv. Psychiat., 2016, 2, 121

GOŁĘBIEWSKA K., NOWORYTA-SOKOŁOWSKA K., KAMIŃSKA K., GÓRSKA A. M., KREINER G.: The evidence of oxidative DNA damage in the rat brain by illicit drug 5-MeO-DIPT given chronically in adolescent animals. 2nd Central European Biomedical Congress “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 96

GOŁĘBIEWSKA K., NOWORYTA-SOKOŁOWSKA K., KAMIŃSKA K., GÓRSKA A., KREINER G.: Neurotoxic effects of 5-MeO-DIPT given chronically in adolescence in the rat brain. 7th ISN Special Neurochemistry Conference on Synaptic function and dysfunction in brain diseases, 01–04.06.2016 Coimbra, Portugal. Program & Abstract Book, 2016, p. 53–54

GÓRSKA A. M., GOŁĘBIEWSKA K.: Effect of caffeine given chronically with mdma or methamphetamine in a ‘binge’ mode of treatment on DA and 5-HT extracellular level in the mouse striatum. 22nd Scientific Conference of the Society on Neuroimmune Pharmacology, 06–09.04.2016 Krakow, Poland. J. Neuroimmune Pharm., 2016, 11, Suppl. 1, S16

Grychowska K., SATAŁA G., KOST, Partyka A., Colacino E., Chaumont-Dubel S., Bantreil X., Wesolowska A., Pawłowski M., Martinez J., Marin P., Subra G., BOJARSKI A. J., Lamaty F., POPIK P., Zajdel P.: Novel 1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline based 5-HT₆ receptor antagonists with potential application for the treatment of cognitive disorders associated with Alzheimer’s disease. 2nd Central European Biomedical Congress “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 133

Grychowska K., SATAŁA G., KOST, Partyka A., Colacino E., Chaumont-Dubel S., Bantreil X., Wesolowska A., Pawłowski M., Martinez J., Marin P., Subra G., BOJARSKI A.J., Lamaty F., POPIK P., Zajdel, P.: Development of novel 1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline derivatives as potent 5-HT₆ receptor antagonists for the treatment of Alzheimer’s disease. 52 International Conference on Medicinal Chemistry (RICT 2016), 06–08.07.2016 Caen, France. Book of Abstracts, 2016, P125

Grychowska K., SATAŁA G., KOST, Partyka A., Colacino E., Chaumont-Dubel S., Bantreil X., Wesolowska A., Pawłowski M., Martinez J., Marin P., Subra G., BOJARSKI A.J., Lamaty F., POPIK P., Zajdel P.: Novel 1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline derivatives as 5-HT₆ receptor antagonists with procognitive properties. VIII Conversatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, PP18

Grychowska K., SATAŁA G., KOST, Partyka A., Colacino E., Chaumont-Dubel S., Bantreil X., Canale V., Wesolowska A., Pawłowski M., Martinez J., Marin P., Subra G., BOJARSKI A.J., Lamaty F., POPIK F., P. Zajdel P.: Potent 5-HT₆ receptor antagonists for the treatment of Alzheimer’s disease. Polish-French scientific Conference “Alzheimer’s disease and neurodegenerative disorders: what challenges for tomorrow?”, 04.11.2016 Warsaw, Poland. Folia Neuropathol., 2016, 54, 437

Haduch A., Bromek E., Wójcikowski J., Gołębiewska K., Daniel W. A.: Involvement of cytochrome P450 2D in the formation of serotonin in the brain: in vivo and in vitro study. 29th European College of Neuropsychopharmacology Congress, 17–20.09.2016 Vienna, Austria. Eur. Neuropsychopharmacol., 2016, 26, Suppl. 2, S262

HOGENDORF A.S., HOGENDORF A., KURCZAB R., SATAŁA G., LENDA T., Latacz G., BUGNO R., STAROŃ J., BOJARSKI A.J.: Low-basicity 5-HT₇ agonists as potential molecular probes, PET-radiotracers or pharmacological drugs, XXIV EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry, 28.08–01.09.2016 Manchester, United Kingdom. Book of Abstracts, 2016, p. 333

HOGENDORF A., HOGENDORF A. S., KURCZAB R., SATAŁA G., BOJARSKI A. J.: Binding mode analysis of a series of novel 5-HT_{1A} ligands. VIII Conservatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, P4

HOGENDORF A. S., HOGENDORF A., KURCZAB R., SATAŁA G., LENDA T., Latacz G., BUGNO R., STAROŃ J., BOJARSKI A. J.: Low-basicity agonists of 5-HT₇ receptor synthesized by van Leusen multicomponent reaction. VIII Conservatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, NS2

HOGENDORF A.S., HOGENDORF A., KURCZAB R., SATAŁA G., LENDA T., Latacz G.; BUGNO, R., STAROŃ J., BOJARSKI A.J.: Determining the binding mode of 3-(1-alkyl-1H-imidazole-5-yl)-1H-indole. 3rd EFMC Young Medicinal Chemist Symposium, 01–02.09.2016 Manchester, United Kingdom. Book of Abstracts, 2016

HOGENDORF A.S., HOGENDORF A., KURCZAB R., SATAŁA G., LENDA T., Latacz G., BUGNO R., STAROŃ J., BOJARSKI A.J.: 3-(1-Alkyl-1H-imidazol-5-yl)-1H-indoles – selective 5-HT₇ receptor agonists as potential PET radiotracers. Annual One-Day Meeting on Medicinal Chemistry of SRC & KVCV PET & Imaging, 18.11.2016 Mont-Saint-Guibert, Belgium. Book of Abstracts, 2016, p. 57

HOŁUJ M.: The cognitive deficits during nicotine withdrawal in rat. 4th International Seminar on Behavioral Methods. Various species – similar behaviors, 08.09.2016 Katowice, 09–10.09.2016 Wisła, Poland. Book of Abstracts, 2016, p. 16

Isberg V., MORDALSKI S., Munk C., RATAJ K., Harpsoe K., Hauser A., BOJARSKI A.J., Gloriam D.E.: G protein-coupled receptors: structure, signaling and drug discovery, Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, 21–25.02.2016 Keystone, USA. Book of Abstracts, 2016

Janik A., Gloma M., Siwek A., SATAŁA G., BOJARSKI A.J., Kieć-Kononowicz K., Handzlik J.: Studies on 5-HT_{7a1}-AR/ D₂-dopamine receptors discrimination for novel (hydroxy)propylpiperazine derivatives of 5,5-dimethylhydantoin. VIII Conservatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, P11

JANTAS D., Piotrowski M., LEŚKIEWICZ M., REGULSKA M., STAROŃ J., Warszyński P., LASOŃ W., Szczepanowicz K.: Neuroprotective activity of (bio)polyelectrolyte-coated nanocapsules containing curcumin. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 19

JANTAS D., GOŁDA S., Grygier B., Zatorska J., TERTIL M., LASOŃ W.: Group 8 metabotropic glutamate receptor (MGLUR8): a potential target for regulation of proliferation, migration and sensitivity to chemotherapeutics of human neuroblastoma SH-SY5Y cells. 10th FENS Forum of Neuroscience, 02–06.07.2016, Copenhagen, Denmark. Programme Book, 2016, p. 265

JASTRZĘBSKA J., FRANKOWSKA M., FILIP M.: Modeling co-existence of depression and cocaine addiction in rats: the effects of N-acetylcysteine on cocaine extinction and seeking behavior in bulbectomized rats. Neuronus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 69

JASTRZĘBSKA J., FRANKOWSKA M., FILIP M., Atlas D.: Modeling co-existence of depression and cocaine addiction in rats: the effects of N-acetylcysteine-amide (AD4) on cocaine reward, extinction and seeking behavior in bulbectomized rats. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 21

JURGA A., PIOTROWSKA A., STARNOWSKA J., MAKUCH W., PRZEWŁOCKA B., MIKA J.: Pharmacological antagonism of TLR4 and P2X4R potentiates opioid analgesia in rat neuropathic pain model. Neuro-

nus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 97

JURGA A., PIOTROWSKA A., STARNOWSKA J., MAKUCH W., PRZEWŁOCKA B., MIKA J.: Administration of P2X4 receptor antagonist (CORM-2) inhibits neuropathic pain and improves opioid effectiveness in rats. European Pain School, 05–12.06.2016 Siena, Italy. Book of Abstracts, 2016, p. 52

JURGA A., PIOTROWSKA A., STARNOWSKA J., MAKUCH W., PRZEWŁOCKA B., MIKA J.: Administration of CORM-2 (P2X4R antagonist) diminished pain and the level of pronociceptive factors in rat model of neuropathy. 10th FENS Forum of Neuroscience, 02–06.07.2016 Copenhagen, Denmark. Programme Book, 2016, p. 130

KACZOROWSKA K., STANKIEWICZ A., BRAŃSKI P., BURNAT G., BOJARSKI A. J., PILC, A.: 2,3,4-dihydroquinazolin-4-ones as new ligands of mGluR7 receptor. 33rd Camerino Cyprus Symposium, 15–19.05.2016 Camerino, Italy. Book of Abstracts, 2016

KACZOROWSKA K., STANKIEWICZ A., BRAŃSKI P., BURNAT G., BOJARSKI A.J., PILC A.: A novel mGluR7 negative allosteric modulators. VIII Conservatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, P58

KAJTA M., LASOŃ W.: Endocrine disruptors and their neurotoxic effects on developing brain. The 13th International Symposium "Molecular basis of pathology and therapy in neurological disorders" and the 4th International Conference "Stem cells: therapeutic outlook for nervous system disorders", 17–18.11.2016 Warsaw, Poland. Abstract book, 2016, p.7

Kalinowska-Tłuścik J., STAROŃ J., BOJARSKI A.J.: Non-basic antagonists of the 5-HT₆ receptor – a structure-activity relationship study. VIII Conservatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, PP17

KAMIŃSKA K., JURCZAK A., NOWORYTA-SOKOŁOWSKA K., KREINER G., GÓRSKA A., GOŁEMBIOWSKA K.: DNA damaging effect of methylated derivatives of amphetamine in the rat brain. IV International Conference on Novel Psychoactive Substances, 30–31.05.2016 Budapest, Hungary. Res. Adv. Psychiat., 2016, 2, 122

KAMIŃSKA K., NOWORYTA-SOKOŁOWSKA K., JURCZAK K., GÓRSKA A. M., ROGÓŻ Z., GOŁEMBIOWSKA K.: The effect of co-treatment with risperidone and escitalopram on dopamine and serotonin level in the rat frontal cortex. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Kraków, Poland. Abstract Book, 2016, p. 21

KAMIŃSKA K., WARDAS J., KONIECZNY J., LENDA T., LORENC-KOCI E.: The effect of chronic treatment with amitriptyline and L-dopa in unilaterally 6-OHDA-lesioned rats on dopamine and serotonin transporter binding in substantia nigra. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 82

KAMIŃSKA K., WARDAS J., LORENC-KOCI E.: Striatal dopamine and serotonin transporter binding in unilaterally 6-OHDA-lesioned rats treated chronically with amitriptyline and l-dopa, alone and in combination. 10th FENS Forum of Neuroscience, 02–06.07.2016, Copenhagen Denmark. Programme Book, 2016, p. 262

KAMIŃSKA K., NOWORYTA-SOKOŁOWSKA K., JURCZAK A., GÓRSKA A., ROGÓŻ Z., GOŁEMBIOWSKA K.: Effect of combined administration of escitalopram and risperidone on dopamine and serotonin increase in the rat frontal cortex. 7th ISN Special Neurochemistry Conference on Synaptic function and dysfunction in brain diseases, 01–04.06.2016 Coimbra, Portugal. Program & Abstract Book, 2016, p. 31

Kanik W., ROMAN A., Wojnar T., Bojarski B., Trela M., Tombarkiewicz B.: The influence of artificial geomagnetic field deprivation on the occurrence of anxiety behavior in laboratory rats. 4th International Seminar on Behavioral Methods. Various species – similar behaviors, 08.09.2016 Katowice, 09–10.09.2016 Wisła, Poland. Book of Abstracts, 2016, p. 25–26

Kiss A.K., Granica S., Piwowarski P.J., STOJAKOWSKA A., Michalak B., Stuppner H.: Searching for interleukin-8 (IL-8) inhibitors from natural sources as potential anti-inflammatory agents in respiratory tract diseases. 10th International Symposium on Chromatography of Natural Products: The Application of Analytical Methods for the Development of Natural Products, 06–09.06.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, p. 63

KŁECZEK N., STOJAKOWSKA A.: Lignans from the aerial parts of *Lactuca orientalis*. Trends in Natural Product Research: A Young Scientists Meeting of PSE and IUNG-PIB, 30.05–02.06.2016 Puławy, Poland. Final Program & Book of Abstracts, 2016, p. 72

KOLASA M., SZAFRAN K., ŻURAWEK D., FARON-GÓRECKA A., SOLICH J., PABIAN P., KUŚMIDER M., DZIEDZICKA-WASYLEWSKA M.: Paroxetine and risperidone influence the level of heterodimers of dopamine D2 and serotonin 5-HT_{1A} receptors in brain cortex neuronal cells. Neuronus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 69–70

KOLASA M., SOLICH J., FARON-GÓRECKA A., ŻURAWEK D., PABIAN P., SZAFRAN K., KUŚMIDER M., DZIEDZICKA-WASYLEWSKA M.: Effect of combined paroxetine and low-dose risperidone treatment on the heterodimerization of dopamine D₂ and serotonin 5-HT_{1A} receptors in mice brain cortex. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 85

KOROSTYŃSKI M., PIECHOTA M., GOŁDA S., FICEK J., ZYGMUNT M., PRZEWŁOCKI R.: Regulation of GR-dependent genes in the brain in response to psychotropic drugs. 22nd Scientific Conference of the Society on Neuroimmune Pharmacology, 06–09.04.2016 Krakow, Poland. J. Neuroimmune Pharm., 2016, 11. Suppl. 1, S56-S57

KOST T., KRAWCZYK M., NIKIFORUK A., POTASIEWICZ A., POPIK P.: The effect of combined treatment with donepezil and positive allosteric modulators of $\alpha 7$ -nAChR on the cognitive impairment in rats. 2016 Workshop on Translational Neuroscience & Mental Disorders – bridging the gap between animal models and the human condition, 04–09.11.2016, Erice, Sicily, Italy

KOSMOWSKA B., ZELEK-MOLIK A., LENDA T., GŁOWACKA U., OSSOWSKA K., WARDAS J.: Role of adenosine A₁ and A_{2A} receptors in rodent models of parkinsonian and essential tremors. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 84

KOSMOWSKA B., ZELEK-MOLIK A., LENDA T., GŁOWACKA U., OSSOWSKA K., WARDAS J.: Differential involvement of adenosine receptors in rodent models of parkinsonian and essential tremors. Dopamine 2016, 05–08.09.2016 Vienna, Austria. Abstract book, 2016, p. 187

KOSTRZEWA M., MAŁEK N., PAJAŁ A., Borowczyk J., Madeja Z., Drukała J., STAROWICZ K.: CB2 receptor as emerging target to prevent and treat osteoarthritis. Neuronus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 98

KOSTRZEWA M., MAŁEK N., PAJAŁ A., Borowczyk J., Madeja Z., Drukała J., Binkowski M., Czaja M., Staron J., STAROWICZ K.: New approaches to treating osteoarthritis implications for the endocannabinoid system in osteoblast metabolism. 26th Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society (ICRS 2016), 26.06–01.07.2016 Bukovina, Poland. Book of Abstracts, 2016, P1-11

KOSTRZEWA M., MAŁEK N., PAJAŁ A., STAROWICZ K.: Therapeutic benefits of targeting CB2 receptors in the MIA model of osteoarthritis. 16th World Congress on Pain (IASP), 26–30.09.2016 Yokohama, Japan. Book of Abstracts, PTH 120

Kot M.: Hormonal context in the regulation of cytochrome P450 (CYP) during liver insufficiency with serotonergic system dysfunction. The 11th International Meeting of the International Society for the Study of Xenobiotics (ISSX), 12–16.06. 2016 Busan, Korea. Abstracts, 2016, P44

KRAWCZYK M.: The effect of combined treatment with memantine, galantamine and PNU-120596 on the cognitive impairment in the novel object recognition test. 4th International Seminar on Behavioral Methods. Various species – similar behaviors, 08.09.2016 Katowice, 09–10.09.2016 Wisła, Poland. Book of Abstracts, 2016, p. 15–16

KRAWCZYK M., NIKIFORUK A., KOS T., Canale V., POPIK P., Zajdel P.: Pro-cognitive effects of arylsulfonamide derivatives of (aryloxy)ethylpiperidines, the 5-HT₇ receptor antagonists, in novel object recognition test. Neuronus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 67–68

KRAWCZYK M., NIKIFORUK A., POTASIEWICZ A., KOS T., POPIK P.: The effect of combined treatment with memantine, galantamine and positive allosteric modulators of $\alpha 7$ -nAChR on the cognitive impairments in rats. 2016 Workshop on Translational Neuroscience & Mental Disorders – bridging the gap between animal models and human condition, 04–09.11.2016, Erice, Sicily, Italy

KREINER G.: Compensatory mechanisms as possible targets of pharmacotherapy in neurodegenerative diseases – study on transgenic models. 2nd Central European Biomedical Congress “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 62–63

KREINER G.: Targeting nucleolus-a new approach in generating transgenic mouse models of neurodegenerative diseases and their exploitation to study possible neuroprotective therapies. 3th Transgenic Technology Meeting, 20–23.03.2016 Prague, Czech Republic. Transgenic Res., 2016, 25, 203–203

KREINER G., RAFA-ZABŁOCKA K., BUCZEK W., BAGIŃSKA M., NALEPA I.: Evaluation of the role of transcription factor CREB in noradrenergic neurons in response to antidepressant treatment: study on novel transgenic mouse model. Program No. 71. 03/UU14. 2016 Neuroscience Meeting Planner. San Diego, CA: Society for Neuroscience, 2016. Online, 2016

KRZEMIŃSKA A.: Wyszehradzka Grupa Archiwów V4 – powstanie i działalność, Międzynarodowa Konferencja Naukowa pt. „Od Zjazdu w Wyszehradzie do Grupy Wyszehradzkiej. Kilkaset lat współpracy środkowoeuropejskiej”, 14–16.04.2016, Nowy Targ

KRZEMIŃSKA A.: Bitwa pod Mohaczem w dokumentach małopolskich (Bitka pri Moháči v malopoľských dokumentoch), XX. archívne dni v Slovenskej republike nt. „Bitka pri Moháči – historický medzník v dejinách strednej Európy (490. výročie)”, 23–26.05.2016, Tatranská Lomnica

KUBERA M., GRYGIER B., Wrona D., ROMAN A., GRUCA P., PAPP M., LEŚKIEWICZ M., BUDZISZEWSKA B., BASTA-KAIM A., REGULSKA M., KORZENIAK B., CURZYTEK K., Maes M., LASON Ź.: Stimulatory effect of desipramine on lung metastasis of adenocarcinoma MADB 106 cells in stress high-sensitive and stress non-reactive rats. 22nd Scientific Conference of the Society on Neuroimmune Pharmacology, 06–09.04.2016 Krakow, Poland. J. Neuroimmune Pharm., 2016, 11, Suppl. 1, S23

Kucwaj-Brysz K, Jastrzębska-Więsek M., Wesołowska A., Żesławska E., Nitek, W., SATAŁA G., BOJARSKI A.J, Kieć-Kononowicz K., Handzlik J.: Modifications of phenyl ring of 5-methyl-5-phenylhydantoin derivatives in search for selective 5-HT₇ agents with antidepressant action. VIII Conversatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, P59

Kucwaj-Brysz K., Kowal K., SATAŁA G., BOJARSKI A.J., Handzlik J., Kieć-Kononowicz K.: Pochodne 5-nafitylohydantoiny jako potencjalne selektywne ligandy receptora serotoninowego 5-HT₇. VI Konferencja Doktorantów Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum, 23.04.2016 Kraków, Polska. Zesz. Nauk. Tow. Doktorantów UJ, 2016, Nr 12, p. 64

KUDŁA Ł., SZKLARCZYK-SMOLANA K., PRZEWŁOCKI R.: Opioids and glucocorticoids regulation of conditioned fear response in mice. Neuronus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 68

Kula J., Błasiak A., Czerw A., Tylko G., SOWA J., HESS G.: Alterations of glutamatergic transmission in rat motor cortex due to repeated corticosterone administration. 10th FENS Forum of Neuroscience, 02–06.07.2016, Copenhagen, Denmark. Programme Book, 2016, p 272

KURCZAB R., HOGENDORF A.S., STAROŃ J., Canale V., Zajdel P., BOJARSKI A.J.: The potential of halogen bonding in class A of GPCRs: application of XB hot spots for rational design of 5-HT_{7R} ligands. VIII Conversatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, C6

KURCZAB R., KAFEL R., BOJARSKI A.J.: Development of a new methods for virtual screening protocol. VIII Conversatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, NS4

KURCZAB R., RATAJ K., BOJARSKI A. J.: Halogen bonding the role and significance in interactions of ligands with class a GPCRs. 2nd International Symposium on halogen bonding, 6–10.06.2016 Gothenburg, Sweden. Book of Abstracts, 2016, p. 86

KURCZAB R., Śliwa P., RATAJ K., KAFEL R., BOJARSKI A.J.: The salt bridge – systematic QM and database search study, VIII Conversatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, P93

KUREK A., KUCHARCZYK M., DETKA J., GŁOMBIK K., TROJAN E., LUDWIKOWSKA A., CURZYTEK K., ŚLUSARCZYK J., KUBERA M., BUDZISZEWSKA B.: Involvement of TNFA in proapoptotic action of corticosterone in hippocampal organotypic cultures. 22nd Scientific Conference of the Society on Neuroimmune Pharmacology, 06–09.04.2016 Krakow, Poland. J. Neuroimmune Pharm., 2016, 11, Suppl. 1, S24

KUREK A., KUCHARCZYK M., DETKA J., GŁOMBIK K., TROJAN E., ŚLUSARCZYK J., BUDZISZEWSKA B.: The role of glucocorticoid receptor (NR3C1) and mineralocorticoid receptor (NR3C2) Neuronus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 92

KUREK A., KUCHARCZYK M., DETKA J., GŁOMBIK K., TROJAN E., ŚLUSARCZYK J., BUDZISZEWSKA B.: The role of BDNF in adverse effects of corticosterone and/or glutamate in organotypic hippocampal cultures. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 88

KUSEK M., TOKARSKA A., TOKARSKI K., HESS G.: Restraint stress alters glutamatergic and GABAergic transmission in rat PVN. 10th Conference on Electrophysiological Techniques in Bioelectricity Research: from Ion Channels to Neural Networks, 03–04.06.2016 Krakow. Abstracts, 2016, no. 19

KUŚMIDER M., FARON-GÓRZECKA A., SOLICH J., PABIAN P., ŻURAWEK D., KOLASA M., DZIEDZICKA-WASYL-EWSKA M.: Changes in rat brain expression of calcyon, after chronic or acute imipramine treatment. Evidence of time dependent sensitization. Dopamine 2016, 05–08.09.2016 Vienna, Austria. Abstract book, 2016, p. 162

KUŚMIERCZYK J., ROMAN A., NALEPA I.: Properties of immune cells isolated from mice with selective ablation of glucocorticoid receptor in the adrenergic cells. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 113–114

KWIATKOWSKI K., ROJEWSKA E., MAKUCH W., MIKA J.: The RS504 393 (CCR2 antagonist) modulates neuropathic pain via CCR2/CCL2 and glial signaling pathways in CCI-exposed rats. Neuronus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 97–98

KWIATKOWSKI K., ROJEWSKA E., MAKUCH W., PIOTROWSKA A., MIKA J.: The CCR2 antagonist, RS504 393, attenuates neuropathic pain symptoms and enhances opioid effectiveness. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 100

Lacivita E., PODLEWSKA S., Speranza I., Niso M., SATALA G., Perrone R., Perrone-Capano C., BOJARSKI A. J., Leopoldo M.: Towards new 5-HT_{7R} ligands with improved metabolic stability – synthesis of LP-211 derivatives and their comprehensive evaluation in silico and in vitro. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 122

Lacivita E., Stama M. L., ŚLUSARCZYK J., TROJAN E., CHAMERA K., LEŚKIEWICZ M., REGULSKA M., Schepetkin I. A., Kirpotina L. N., Quinn M. T., BASTA-KAIM A., Leopoldo M.: Identification of new Formyl Peptide Receptor-2 (FPR2) agonists with neuroprotective properties. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 126

LASOŃ W.: Udział procesów neurozapalnych w padaczce. XXIII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Psychospołeczne aspekty padaczki. 19.11.2016 Kraków, Polska. Materiały zjazdowe, 2016, str. 24

LEŚKIEWICZ M., ŚLUSARCZYK J., REGULSKA M., TROJAN E., CHAMERA K., GŁOMBIK K., LASOŃ W., BASTA-KAIM A.: Emerging role of resveratrol on the bacterial endotoxin – induced changes: study in the hippocampal organotypic cultures. 10th FENS Forum of Neuroscience, 02–06.07.2016 Copenhagen, Denmark. Programme Book, 2016, p. 197

Łażewska D., KURCZAB R., Więcek M., Kamińska K., SATAŁA G., BOJARSKI A.J., Kieć-Kononowicz K., Handzlik J.: Methylpiperazine derivatives with 1,3,5-triazine scaffold – a novel group of ligands for serotonin receptors 5-HT₆. VIII Conservatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, P50

MAĆKOWIAK M., BATOR J., LATUSZ J., WĘDZONY K.: Enriched environment and development of schizophrenia-like abnormalities. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 51–52

MAĆKOWIAK M., BATOR J., LATUSZ J., RADASZKIEWICZ A., WĘDZONY K.: Social isolation stress during adolescence accelerates impairment of recognition memory in neurodevelopmental model of schizophrenia. 10th FENS Forum of Neuroscience, 02–06.07.2016, Copenhagen, Denmark. Programme Book, 2016, p. 298

MAJCHER-MAŚLANKA I., SOLARZ A., WĘDZONY K., CHOCHYK A.: Early-life stress affects glial cell function and cytoarchitecture of the medial prefrontal cortex in adolescent rats. ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology for Junior Scientists in Europe, 17–20.03.2016 Nice, France. Eur. Neuropsychopharmacol., 2016, 26, Suppl. 1, S90-S91

MALARZ J., STOJAKOWSKA A.: Phenolic compounds from in vitro cultures of *Lactuca aculeata*. 10th International Symposium on Chromatography of Natural Products: The Application of Analytical Methods for the Development of Natural Products, 06–09.06.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, p. 173

MAŁEK N., KOSTRZEWA M., KOROSTYŃSKI M., STAROWICZ K.: Characterization of molecular changes in ascending pain pathways in the animal model of osteoarthritis, 16th World Congress on Pain (IASP), 26–30.09.2016 Yokohama, Japan. Book of Abstracts, 2016, PW 431

MAŁEK N., MŁOST J., KOSTRZEWA M., STAROWICZ K.: Kinetic weight bearing: a unique and innovative instrument for osteoarthritis research, 16th World Congress on Pain (IASP), 26–30.09.2016 Yokohama, Japan. Book of Abstracts, 2016, PF 296

MARUT Ł., SKUPIO U., PRZEWŁOCKI R.: Effects of glucocorticoid receptor stimulation on morphine intake in high and low responsive mice. Neuronus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 65

Medoc M., Kedim K., Fournet G., SATAŁA G., BOJARSKI A.J., Joseph B.: Synthesis of dual 5-HT₆ receptor / D₂ receptor 7-azaindole ligands. 52 International Conference on Medicinal Chemistry (RICT 2016), 06–08.07.2016 Caen, France. Book of Abstracts, 2016

Michalak B., Granica S., Piwowarski J.P., STOJAKOWSKA A., Stuppner H., Kiss A.K.: Wpływ wyciągu i eupatoriopikryny wyizolowanej z nadziemnych części sadzka konopiastego (*Eupatorium cannabinum* L.) na prozapalne funkcje ludzkich neutrofilii. XXIV Konferencja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego z OML Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, 09–10.12.2016 Gdańsk., Polska. Program i Streszczenia, 2016, p. 58

MICHALSKA K., STOJAKOWSKA A.: Sesquiterpenoids from *Lactuca sativa* var. *angustana*. 10th International Symposium on Chromatography of Natural Products: The Application of Analytical Methods for the Development of Natural Products, 06–09.06.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, p. 137

MIKA J.: Importance of microglial activation in neuropathic pain. 22nd Scientific Conference of the Society on Neuroimmune Pharmacology, 06–09.04.2016 Krakow, Poland. *J. Neuroimmune Pharm.*, 2016, 11, Suppl. 1, S56

MISZTAK P., Depciuch J., NOWAK G., PAPP M., GRUCA P., Parlińska-Wojtan M., SOWA-KUĆMA M.: Alterations in phospholipid-protein profile in the serum of rats subjected to the chronic mild stress procedure. *Neuronus* 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 66

MISZTAK P., PAŃCZYSZYN-TRZEWIK P., NOWAK G., PAPP M., GRUCA P., SOWA-KUĆMA M.: Chronic mild stress-induced alterations in DFosB protein and histone H3 acetylation in the frontal cortex of rats. 29th European College of Neuropsychopharmacology Congress, 17–20.09.2016 Vienna, Austria. *Eur. Neuro-psychopharmacol.*, 2016, 26, Suppl. 2, S599

MISZTAK P., PAŃCZYSZYN-TRZEWIK P., NOWAK G., SOWA-KUĆMA M.: The changes of miR-212/132 expression in the hippocampus of rats subjected to the olfactory bulbectomy procedure. ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology for Junior Scientists in Europe, 17–20.03.2016 Nice, France. *Eur. Neuro-psychopharmacol.*, 2016, 26, Suppl. 1, S11-S12

MISZTAK P., PAŃCZYSZYN-TRZEWIK P., NOWAK G., SOWA-KUĆMA M.: Epigenetic dysregulation in the hippocampus of suicide victims. 10th FENS Forum of Neuroscience, 02–06.07.2016, Copenhagen, Denmark. Programme Book, 2016, p. 267

MISZTAK P., SOWA-KUĆMA M., PAŃCZYSZYN-TRZEWIK P., RZEŹNICZEK S., NOWAK G., PILC A., STACHOWICZ S.: Synergism between mGluR5 and COX-2 in antidepressant-like action is associated with the alterations in NMDA receptors. 16th International Forum on Mood and Anxiety Disorders, 8–10.12.2016 Rome, Italy. Abstracts Book, 2016, p. 18

MLOST J., KOSTRZEWA M., MAŁEK N., STAROWICZ K.: Evaluation of anti-nociceptive potential of dual-target compound OMDM198 in the animal model of osteoarthritis. *Neuronus* 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 97

MLOST J., KOSTRZEWA M., MAŁEK N., STAROWICZ K.: Molecular understandings on the activation of CB1 and blockade of TRPV1 receptors: implications for novel treatment strategy in osteoarthritis. 26th Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society (ICRS 2016), 26.06–01.07.2016 Bukovina, Poland. Book of Abstracts, 2016, P1-12

MORDALSKI S., Pocha A., Podolak I., BOJARSKI A.J.: Application of SVM and 2D-SIFt into interaction-guided virtual screening. GLISTEN Erlangen 2016 Conference, 06–08.04.2016 Erlangen, Germany. Book of Abstracts, 2016, P-60

MORDALSKI S., WARSZYCKI D., STAROŃ J., HOGENDORF A., BUGNO R., SATAŁA G., BOJARSKI A.: Molecular mechanism of activity of non-basic ligands of 5-HT₆ receptors. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 40

MOŹDŹEN E., Babińska I., WÓJCIKOWSKI J., ANTKIEWICZ-MICHALUK L.: Toxicological research of 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline an exo/endogenous amine with antidepressant-like activity – in vivo, in vitro and in silico studies. Joint Conference: The 13th International Symposium "Molecular basis of pathology and therapy in neurological disorders" and The 4th International Conference "Stem cells: therapeutic outlook for nervous system disorders", 17–18.11.2016 Warsaw, Poland. *Folia Neuropathol.*, 2016, 54, 320–321

Munk C., Isberg V., MORDALSKI S., RATAJ K., Harpsøe K., Hauser A., BOJARSKI A.J., Gloriam D.E.: The GPCR database, GPCRdb. GLISTEN Meeting 2016, 06–08.04.2016 Erlangen, Germany. Book of Abstracts, 2016, p. 36

MYSZOR I. T., CHOROBK P., CHRUSCICKA B., BURNAT G., BRAŃSKI P., PILC A.: Disadvantages of using heterologous mammalian cells with tetracycline induced expression GABA(B) receptor in pharmacological studies. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 116

Niedzielska-Andres E., FILIP M., Pomierny-Chamiolo L.: Differences in brain glutamate mGluR2/3, mGluR1 and mGluR5 receptors expression after cocaine administration in rats showing addiction-vulnerable or addiction-resistant phenotype. FENS SfN Summer School 2016 „Cellular mechanisms and networks in addiction”, 29.05–4.06.2016 Bertinoro, Italy.

Niedzielska-Andres E., Pomierny-Chamiolo L., Charchut A., FILIP M.: Suppression of cocaine-induced conditioned place by ceftriaxone. Neuronus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum. pl, 2016, p. 66

Niedzielska-Andres E., Pomierny-Chamiolo L., FILIP M.: Poziom receptora mGluR2/3 w strukturach mózgu kluczowych w uzależnieniu od substancji psychoaktywnych u zwierząt wykazujących fenotyp podatny lub oporny na rozwój uzależnienia od kokainy. VI Konferencja Doktorantów Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum, 23.04.2016 Kraków, Polska. Zesz. Nauk. Tow. Doktorantów UJ, 2016, Nr 12, 87

Niedzielska-Andres E., Pomierny-Chamiolo L., FILIP M.: Ceftriaxone as an anti-relapse drug for cocaine use disorder – preclinical evaluation. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 79

Niedzielska-Andres E., Pomierny-Chamiolo L., FILIP M.: Cocaine-induced conditioned place preference changes the level of EAAT2 and xCT in rats brain. 6th International Conference Aspects of Neuroscience, 25–27.11.2016 Warsaw, Poland. Abstract book, 2016, p. 57

Niedzielska-Andres E., Pomierny-Chamiolo L., Mikołajczyk K., FILIP M.: Searching for molecular mechanisms underlying rat addiction-vulnerable phenotype: focus on some glutamate transporters, mGluR2/3 receptors and their transcription factors. 4th International Seminar on Behavioral Methods. Various species – similar behaviors, 08.09.2016 Katowice, 09–10.09.2016 Wisła, Poland. Book of Abstracts, 2016, p. 17–18

NIKIFORUK A., POTASIEWICZ A., KOS T., HOŁUJ M., POPIK P.: Arias H.R.: PAM-2, a positive allosteric modulator of the $\alpha 7$ nAChRs, reverses schizophrenia-like cognitive deficits in rats. 5th Schizophrenia International Research Society Conference "Deconstructing Schizophrenia Towards Targeted Treatment", 02–06.04.2016 Florence, Italy. Book of Abstracts, 2016, p. 90

NOWAK G.: Cynk w terapii depresji. Mechanizmy działania. 45 Zjazd Psychiatrów Polskich, 16–18.06.2016 Katowice, Polska. Materiały konferencyjne, 2016, str. 78

NOWAK G., POCHWAT B., SZEWCZYK B.: Zinc, hyperforin and the role of glutamate system in their antidepressant activity. 1-st International Conference on Pharmaceutical and Medical Sciences, 22–24.07.2016 Poprad, Slovakia. Congress book, 2016, 28–29

NOWORYTA-SOKOŁOWSKA K., GOŁEMBIOWSKA K.: Examination of illicit drug 5-methoxy-N, N-diisopropyltryptamine, 5-MEO-DIPT actions in the rat brain. 22nd Scientific Conference of the Society on Neuroimmune Pharmacology, 06–09.04.2016 Krakow, Poland. J. Neuroimmune Pharm., 2016, 11, Suppl. 1, S34

Olszanecki R., Stachowicz A., GŁOMBIK K., BASTA-KAIM A., Suski M., LASOŃ W., KUBERA M., Adamek D., Korbut R.: Pharmacological activation of mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH2) in animal models of depression and neurodegeneration summary of the behavioral, biochemical and proteomic data. 22nd Scientific Conference of the Society on Neuroimmune Pharmacology, 06–09.04.2016 Krakow, Poland. J. Neuroimmune Pharm., 2016, 11, Suppl. 1, S56

PAJAŁ A., Dudek K., STAROWICZ K.: The role of dorsal root ganglia neurons innervating the rat knee joints during osteoarthritis development: implications for the endocannabinoid system. 26th Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society (ICRS 2016), 26.06–01.07.2016 Bukovina, Poland. Book of Abstracts, 2016, P1-3

PAŁUCHA-PONIEWIERA A., PODKOWA K., PILC A.: Group II mGlu receptor antagonist LY341 495 enhances the antidepressant-like effects of scopolamine in behavioral models of depression. 29th European College of Neuropsychopharmacology Congress, 17–20.09.2016 Vienna, Austria. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2016, 26, Suppl. 2, S232

PAŁUCHA-PONIEWIERA A., PODKOWA E., POCHWAT B.: The involvement of mTOR pathway in the sustained antidepressant-like effect of a joint administration of ketamine and a group II mGlu receptor antagonist, LY341 495. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. *Abstract Book*, 2016, p. 103

Pandy-Szekeresz G., MORDALSKI S., Munk C., Isberg V., BOJARSKI A.J., Gloriam D.E.: GPCRdb homology models – "Less model & more crystal":

- a) GLISTEN Meeting 2016, 06–08.04.2016 Erlangen, Germany, *Book of Abstracts*, 2016, p. 37
- b) 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. *Abstract Book*, 2016, p. 142
- c) VIII Conservatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. *Book of Abstracts*, 2016, C3

PAŃCZYSZYN-TRZEWIK P., MISZTAK P., NOWAK G., SOWA-KUĆMA M.: Alterations in BDNF level in the frontal cortex of suicide victims are associated with NMDA and AMPA receptors changes. *Neuronus* 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. *Book of Abstracts*, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 63

PAŃCZYSZYN-TRZEWIK P., MISZTAK P., NOWAK G., SOWA-KUĆMA M.: The efficacy of antidepressants in the olfactory bulbectomy model in rats is associated with alterations in MeCP2 protein. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. *Abstract Book*, 2016, p. 92

PAŃCZYSZYN-TRZEWIK P., MISZTAK P., NOWAK G., Sadlik K., SOWA-KUĆMA M.: Oxidative stress in the brain of suicide victims is associated with alterations in AMPA receptor subunits. 29th European College of Neuropsychopharmacology Congress, 17–20.09.2016 Vienna, Austria. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2016, 26, Suppl. 2, S599

Parlato R., Soenmez A., Spieth S.T., Mustafa R., Litke C., KREINER G., Bierhoff H., Tuorto F., Naranjo J., Liss B.: Dissecting the role of nucleolar stress in huntington's disease. 9-th European Huntington's Disease Network (EHDN) Plenary Meeting, 16–18.09.2016 The Hague, Holland. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatr.*, 2016; 87, A16

PIERON K., MALARZ J., STOJAKOWSKA A.: Terpenoids and phenolics from the aerial parts of *Lactuca sativa* var. *angustana* cv. *Grüner Stern*. *Trends in Natural Product Research: A Young Scientists Meeting of PSE and IUNG-PIB*, 30.05–02.06.2016 Puławy, Poland. *Final Program & Book of Abstracts*, 2016, p. 74

Pietruś W., KURCZAB R., HOGENDORF A.S., BOJARSKI A.J.: Exploring the influence of fluorine substitution on tuning the hydrogen bonding properties using theoretical and spectroscopic methods. VIII Conservatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. *Book of Abstracts*, 2016, P107

PILC A., FILIP M., PAŁUCHA-PONIEWIERA A., ZANIEWSKA M.: The possible role of mGluR4 in drug addiction. 29th European College of Neuropsychopharmacology Congress, 17–20.09.2016 Vienna, Austria. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2016, 26, Suppl. 2, S125

PILC A., PAŁUCHA-PONIEWIERA A., NOWAK G.: On the antidepressant efficacy of metabotropic glutamate receptor ligands. BIT's 14th Annual Congress of International Drug Discovery Science and Technology-South Korea, 16–18.06.2016 Seoul, South Korea. *Materiały konferencyjne online*, <http://www.wecommer.com/en/topic/68800>

PIŁAT D., PIOTROWSKA A., ROJEWSKA E., JURGA A., MAKUCH W., PRZEWŁOCKA B., MIKA J.: IL-1 family – how blockage of IL-1beta and IL-18 signalling diminished neuropathic pain and enhanced the efficacy of morphine. *Neuronus* 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. *Book of Abstracts*, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 96

PIOTROWSKA A., STARNOWSKA J., MAKUCH W., MIKA J., PRZEWŁOCKA B.: The activation of pro- and antinociceptive penk-derived peptides as an important element in pathology of neuropathic pain – behavioural studies. 22nd Scientific Conference of the Society on Neuroimmune Pharmacology, 06–09.04.2016 Krakow, Poland. *J. Neuroimmune Pharm.*, 2016, 11, Suppl. 1, S37

PIOTROWSKA A., KWIATKOWSKI K., ROJEWSKA E., MAKUCH W., JURGA A., ŚLUSARCZYK J., TROJAN E., BASTA-KAIM A., MIKA J.: Maraviroc by polarization of microglia and astroglia reducing pain in rat model of neuropathy evidences from in vivo and in vitro studies. 2nd Central European Biomedical Congress “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 99

PIOTROWSKA A., PIŁAT D., ROJEK K., JURGA A., ŚLUSARCZYK J., MAKUCH W., BASTA-KAIM A., PRZEWŁOCKA B., MIKA J.: Interleukin-18 binding protein: a novel modulator of neuropathic pain. 10th FENS Forum of Neuroscience, 02–06.07.2016 Copenhagen, Denmark. Programme Book, 2016, p. 241

Piotrowski M., Szczepanowicz K., JANTAS D., LASON W., Warszyński P.: Nanoencapsulation of neuroprotective drugs and evaluation of their action in human neuroblastoma cell line. 2nd Central European Biomedical Congress “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 143

Piszczek P., SOCHACKA-OBRSUŚNIK A., STOJAKOWSKA A., Zubek S.: Występowanie grzybów w korzeniach roślin leczniczych z Ogrodu Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie. 57 Zjazd Polskiego Towarzystwa Botanicznego: Botanika – tradycja i nowoczesność, 27.06–03.07.2016 Lublin, Polska. Streszczenia referatów i plakatów, 2016, p. 221–222

POCHWAT B., SZEWCZYK B., KOTARSKA K., NOWAK G.: Hyperforin potentiates antidepressant-like activity of AZD 6765 in the tail suspension test in mice. Program No. 7135. 19/GGG4. 2016 Neuroscience Meeting Planner. San Diego, CA: Society for Neuroscience, 2016. Online, 2016

Podgórna K., Szczepanowicz K., Piotrowski M., JANTAS D., Jankowska K., Warszyński P.: Nanoparticles gels for biomedical applications. 2nd Central European Biomedical Congress “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 145

PODLEWSKA S., Czarnecki W.M., KAFEL R., BOJARSKI A.J.: Teaching an old dog new tricks – optimized fingerprint as a basis for new compounds formation. GLISTEN Erlangen 2016 Conference, 06–08.04.2016 Erlangen, Germany. Book of Abstracts, 2016, P-62

PODLEWSKA S., Kooistra A.J., Vass M., KAFEL R., BOJARSKI A.J., de Graaf C.: Zdefiniowanie wymagań strukturalnych dla selektywności pomiędzy wybranymi podtypami receptorów serotoninowych a receptorem histaminowym H1. VI Konferencja Doktorantów Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum, 23.04.2016 Kraków, Polska. Zesz. Nauk. Tow. Doktorantów UJ, 2016, Nr 12, 100

PODLEWSKA S., Lacivita E., KAFEL R., Leopoldo M., BOJARSKI A.J.: The service of in silico methods in the development of metabolically stable ligands. VIII Conversatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, P96

PODLEWSKA S., MORDALSKI S., Lacivita E., KAFEL R., Leopoldo M., BOJARSKI A.J.: A winding road of metabolic stability predictions, Glisten 2016 Prague, 26–27.09.2016 Prague, Czech Republic. Book of Abstracts, 2016, p. 51

PODLEWSKA S., Vass M., Kooistra A. J., KAFEL R., BOJARSKI A. J., de Graaf C.: Aminergic GPCRs from a site-directed mutagenesis perspective – analysis and prediction. 2nd Central European Biomedical Congress “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 123

POTASIEWICZ A., NIKIFORUK A., HOŁUJ M., POPIK P.: The effects of positive allosteric modulator of $\alpha 7$ nicotinic receptors on cognitive and sensorimotor gating deficits in a schizophrenia-like model in rats. 5th Schizophrenia International Research Society Conference “Deconstructing Schizophrenia Towards Targeted Treatment”, 02–06.04.2016 Florence, Italy. Book of Abstracts, 2016, p. 150

POTASIEWICZ A., NIKIFORUK A., HOŁUJ M., POPIK P.: The evaluation of the animals model of schizophrenia in female and male rats. 2016 Workshop on Translational Neuroscience & Mental Disorders – bridging the gap between animal models and the human condition, 04–09.11.2016, Erice, Sicily, Italy

POTASIEWICZ A., NIKIFORUK A., KRAWCZYK M., KOS T., POPIK P.: Positive allosteric modulators of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor enhance memory processes. 2nd Central European Biomedical Congress “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 86

POTASIEWICZ A., NIKIFORUK A., KRAWCZYK M., KOS T., POPIK P.: The combination of memantine and galantamine enhance memory in rats: the role of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor. 4th International Seminar on Behavioral Methods. Various species – similar behaviors, 08.09.2016 Katowice, 09–10.09.2016 Wisła, Poland. Book of Abstracts, 2016, p. 15

POTASIEWICZ A., NIKIFORUK A., POPIK P.: The role of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors in the modulation of attention in rats. Neuronus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum. pl, 2016, p. 70–71

Pradel K., Błasiak T., SOLECKI W.: Noradrenergic signaling in ventral tegmental area of the rat – an electrophysiological and microiontophoretic study. Neuronus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum. pl, 2016, p. 42

Pradel K., Błasiak T., SOLECKI W.: Optogenetically-driven activity of catecholaminergic neurons. 6th International Conference Aspects of Neuroscience, 25–27.11.2016 Warsaw, Poland. Abstract book, 2016, p. 51

PRZEWŁOCKI R., GOŁDA S., PIECHOTA M., SKUPIO U., KOROSTYŃSKI M., BARUT J., TERTIL M.: Opioid alterations of the reward circuit transcriptome involve glucocorticoid pathways within astrocytes. Program No. 725. 09/WW19. 2016 Neuroscience Meeting Planner. San Diego, CA: Society for Neuroscience, 2016. Online, 2016

RAFA D., NIKIFORUK A., POPIK P.: Amphetamine increases the impulsivity, but does not change the gambling strategy in the rat Iowa Gambling Task. Neuronus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum. pl, 2016, p. 71–72

RAFA D., NIKIFORUK A., POPIK P.: Effect of scopolamine in the rat Iowa Gambling Task. 4th International Seminar on Behavioral Methods. Various species – similar behaviors, 08.09.2016 Katowice, 09–10.09.2016 Wisła, Poland. Book of Abstracts, 2016, p. 16–17

RATAJ K., BOJARSKI A. J.: Homology modeling of serotonin receptor 5A. 2nd Central European Biomedical Congress “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 136

RATAJ K., Czarnecki, W., Jastrzębski S., BOJARSKI A.J.: Search for novel 5-HT_{5A} ligands by means of a complex virtual screening campaign. GLISTEN Erlangen 2016 Conference, 06–08.04.2016 Erlangen, Germany. Book of Abstracts, 2016, P-27

RATAJ, K., Kelemen A., Keserű G., BOJARSKI A.J.: Development of selective GPCR ligands – 5-HT_{1B/2B} case study:

- a) VIII Conservatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, P68
- b) Glisten 2016 Prague, 26–27.09.2016 Prague, Czech Republic. Book of Abstracts, 2016, p. 58

RODRIGUEZ PARKITNA J., JASTRZĘBSKA K., CIEŚLAK P., Walczak M., SZUMIEC Ł., Engblom D., Błasiak T.: Loss of NMDA receptor-dependent activity of dopaminergic neurons leads to development of depressive-like symptoms in mice. Dopamine 2016, 05–08.09.2016 Vienna, Austria. Abstract book, 2016, p. 222

ROGÓŻ Z, KAMIŃSKA K, LORENC-KOCI E. Glutathione deficit during early postnatal development induced schizophrenia-like activity in the adult Sprague-Dawley rats. 10th FENS Forum of Neuroscience, 02–06.07.2016 Copenhagen, Denmark. Programme Book, 2016, p. 301

ROGÓŻ Z., KAMIŃSKA K.: Enhancement of the antidepressant- and anxiolytic-like action of escitalopram by low dose of risperidone in rats. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 106

ROJEK K., DROZD R., RYGUŁA R.: Cognitive and motivational implications of cognitive judgment bias measured in attentional set shifting test in rats. *Neuronus* 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum. pl, 2016, p. 69

ROJEK K., PIOTROWSKA A., MAKUCH W., JURGA A., PRZEWŁOCKA B., MIKA J.: Pharmacological modulation of kynurenic pathway by RO61-6048 diminished neuropathic pain in a rat model. 10th FENS Forum of Neuroscience, 02–06.07.2016 Copenhagen, Denmark. Programme Book, 2016, p. 130

ROJEWSKA E., PIOTROWSKA A., MAKUCH W., PRZEWŁOCKA B., MIKA J.: Inhibition of kynurenine 3-monooxygenase significantly reduces neuropathic pain and intensifies its pharmacological treatment. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 91

Rossetti A. C., Paladini M., Bruning C. A., Racagni G., PAPP M., Riva M. A., Molteni R.: Effect of the antidepressant agomelatine on the IL-6 pathway in rats exposed to chronic mild stress: role of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3). Program No. 71. 15/AV12. 2016 Neuroscience Meeting Planner. San Diego, CA: Society for Neuroscience, 2016. Online, 2016

Rugor A., Wójcik A., MORDALSKI S., STAROŃ J., BOJARSKI A., Szaleniec M.: The propinquity effect in enzyme catalysis: a case study of steroid C25 dehydrogenase. XLVIII Ogólnopolskie Kolokwium Katalityczne, 03.16–18.03.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, 2016, p. 72

Rugor A., Wójcik A., MORDALSKI S., Szaleniec M.: The mechanism of regioselective hydroxylation of sterols by steroid C25 dehydrogenase. 16th International Conference on Theoretical Aspects of Catalysis, 19–23.06.2016 Zakopane, Poland. Book of Abstracts, 2016, p. 37

RYCHLIK M., RYGUŁA R.: Behavioural and pharmacological validation of probabilistic reversal learning task in rats. *Neuronus* 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum. pl, 2016, p. 75

RYCHLIK M., RYGUŁA R.: Ketamine decreases sensitivity of male rats to negative feedback in a probabilistic reversal learning task:

a) 4th International Seminar on Behavioral Methods. Various species – similar behaviors, 08.09.2016 Katowice, 09–10.09.2016 Wisła, Poland. Book of Abstracts, 2016, p. 23–24

b) 2016 Workshop on Translational Neuroscience & Mental Disorders – bridging the gap between animal models and the human condition, 04–09.11.2016 Erice, Sicily, Italy

RYGUŁA R.: Cognitive judgment bias as a vulnerability factor in pathological gambling and other psychiatric disorders. Suchtmedizinisches Symposium: „Individualisierte Suchtmedizin-Suchtmittel und Suchtentwicklung im biopsychosozialen System“ 04–05.03.2016, Göttingen, Germany

RYGUŁA R.: Emotional, cognitive and neurochemical correlates of cognitive judgment bias in rats. 2016 Workshop on Translational Neuroscience & Mental Disorders – bridging the gap between animal models and the human condition, 04–09.11.2016 Erice, Sicily, Italy

RYGUŁA R., KRĘGIEL J., GOŁĘBIOWSKA J., RYCHLIK M., DROZD R.: Motivational and cognitive implication of judgment bias ('optimism'/ 'pessimism') in rats. 23rd Annual International Conference on Comparative Cognition, 13–16.04.2016 Melbourne Beach, USA. Preliminary Program, 2016, p. 31

RYSZ M., BROMEK E., HADUCH A., DANIEL W. A.: Brain serotonin regulates the expression of cytochrome liver P450 via neuroendocrine pathways involving the paraventricular and arcuate nuclei of the hypothalamus. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 67

Rysz M., Bromek E., Haduch A., Wójcikowski J., Daniel W. A.: Opposite role of the serotonergic innervation of the hypothalamic paraventricular or arcuate nuclei in the central neuroendocrine regulation of liver cytochrome. 29th European College of Neuropsychopharmacology Congress, 17–20.09.2016 Vienna, Austria. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2016, 26, Suppl. 2, S198-S199

RZEMIENIEC J., LITWA E., WNUK A., LASOŃ W., KAJTA M.: Selective modulators of nuclear receptors protects neurons against stroke-like injury: a role of caspases and p38/MAP stress-activated protein kinases. European Stroke Conference, 25th Conference, 13–15.04.2016 Venice, Italy. *Cerebrovasc. Dis.*, 2016, 41, Suppl. 1, 210

RZEMIENIEC J., LITWA E., WNUK A., LASOŃ W., KAJTA M.: Post-treatment of hippocampal cells with raloxifene and 3,3'-diindolylmethane protects neurons against hypoxia-induced damage. Neuronus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, pp. 88–89

RZEMIENIEC J., WNUK A., KAJTA M.: AhR-targeting rescues neurons from hypoxia. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 115

RZEMIENIEC J., WNUK A., LASOŃ W., KAJTA M.: Targeting estrogen and aryl hydrocarbon receptors rescues neurons from hypoxia. 29th European College of Neuropsychopharmacology Congress, 17–20.09.2016 Vienna, Austria. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2016, 26, Suppl. 2, S370-S371

RZEMIENIEC J., WNUK A., LITWA E., LASOŃ W., KAJTA M.: Neuroprotection of raloxifene and bazedoxifene against hypoxia depends on developmental stage but not on caspase-3 related apoptosis. Joint Conference: The 13th International Symposium "Molecular basis of pathology and therapy in neurological disorders" and The 4th International Conference "Stem cells: therapeutic outlook for nervous system disorders", 17–18.11.2016 Warsaw, Poland. *Folia Neuropathol.*, 2016, 54, 323

SADAKIERSKA-CHUDY A., PRZEGALIŃSKI E., FILIP M.: Changes in DNA methylation in rat brain structures after cocaine self-administration. 22nd Scientific Conference of the Society on Neuroimmune Pharmacology, 06–09.04.2016 Krakow, Poland. *J. Neuroimmune Pharm.*, 2016, 11, Suppl. 1, S57

SATAŁA G., DUSZYŃSKA B., LENDA T., NĘDZA K., BOJARSKI A.J.: Quantitative analysis of zinc interaction with 5-HT₇ receptors. GLISTEN Erlangen 2016 Conference, 06–08.04.2016 Erlangen, Germany. Book of Abstracts, 2016, P-12

SATAŁA G., DUSZYŃSKA B., LENDA T., NĘDZA K., BOJARSKI A. J.: In vitro and in silico studies on zinc interaction with 5-HT₇ receptors. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 124

SIWIEC M., SOWA J. E., HESS G., TOKARSKI K.: Effects of 5-HT₇ receptor activation on membrane properties and voltage-gated potassium currents in rat CA1 neurons. 10th Conference on Electrophysiological Techniques in Bioelectricity Research: from Ion Channels to Neural Networks, 03–04.06.2016 Krakow, Poland. Abstracts, 2016, no. 15

SKUPIO U., BARUT J., GOŁDA S., TERTIL M., PRZEWŁOCKI R.: Silencing of the glucocorticoid receptor in astrocytes regulates stress-associated behavior in mice. 29th European College of Neuropsychopharmacology Congress, 17–20.09.2016 Vienna, Austria. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2016, 26, Suppl. 2, S138-S139

SKUPIO U., TERTIL M., KUDŁA Ł., SZKLARCZYK-SMOLANA K., KOROSTYŃSKI M., ŚLĘZAK M., PRZEWŁOCKI R.: Glucocorticoid receptor signaling in astrocytes mediates the acquisition and extinction of contextual aversive memory. Neuronus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 66

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. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 107

SOLARZ A., MAJCHER-MAŚLANKA I., WĘDZONY K., CHOCYK A.: Effects of maternal separation and acute stress in adolescent rat on selected genes expression in the prefrontal cortex. ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology for Junior Scientists in Europe, 17–20.03.2016 Nice, France. Eur. Neuropsychopharmacol., 2016, 26, Suppl. 1, S91

SOWA J., BOBULA B., HESS G.: Exogenous IL-1 β mimics the effects of repeated restraint stress on the excitatory synaptic transmission and long-term potentiation in the rat frontal cortex. Neuronus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 71

SOWA J., KUSEK M., TOKARSKI K., HESS G.: 5-HT₇ receptor modulates the GABAergic input to the rat dorsal raphe nucleus neurons. 10th FENS Forum of Neuroscience, 02–06.07.2016 Copenhagen, Denmark. Programme Book, 2016, p. 113

SOWA J., KUSEK M., TOKARSKI K., HESS G.: GABAergic input to the rat dorsal raphe nucleus neurons is modulated by the 5-HT₇ receptorów. 10th Conference on Electrophysiological Techniques in Bioelectricity Research: from Ion Channels to Neural Networks, 03–04.06.2016 Krakow. Abstracts, 2016, no. 14

SOWA J. E., ŚLUSARCZYK J., TROJAN E., CHAMERA K., BASTA-KAIM A.: The impact of prenatal stress on the viability and activation of astrocytes in primary cultures. Neuronus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 54–55

SOWA-KUĆMA M., MISZTAK P., PAŃCZYSZYN-TRZEWIK P., NOWAK G.: Epigenetic dysregulation in the frontal cortex of suicide victims. 29th European College of Neuropsychopharmacology Congress, 17–20.09.2016 Vienna, Austria. Eur. Neuropsychopharmacol., 2016, 26, Suppl. 2, S407-408

SOWA-KUĆMA M., MISZTAK P., PAŃCZYSZYN-TRZEWIK P., PAPP M., GRUCA P., SZEWCZYK B., NOWAK G.: The role of MECP2 transcription factor in the pathophysiology and treatment of depression. 16th International Forum on Mood and Anxiety Disorders, 8–10.12.2016, Rome, Italy. Abstracts Book, 2016, p. 21

SOWA-KUĆMA M., PAŃCZYSZYN-TRZEWIK P., MISZTAK P., PAPP M., GRUCA P., NOWAK G.: Alterations in MECP2 transcription factor in prefrontal cortex contributes to antidepressant action in chronic mild stress animal model of depression in rats. 10th FENS Forum of Neuroscience, 02–06.07.2016, Copenhagen, Denmark. Programme Book, 2016, p 267

SPYRKA J., HESS G.: Brief repeated neck restraint stress enhances the excitatory transmission in the mouse dentate gyrus. 10th FENS Forum of Neuroscience, 02–06.07.2016 Copenhagen, Denmark. Programme Book, 2016, p. 272

Stachowicz A., Olszanecki R., Suski M., GŁOMBIK K., BASTA-KAIM A., Adamek D., Korbut R.: Proteomic analysis of mitochondria isolated from the frontal cortex and hippocampus of apolipoprotein E knockout mice treated with Alda-1, an activator of mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH2). 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 68

STACHOWICZ K., SOWA-KUĆMA M., MISZTAK P., PAŃCZYSZYN-TRZEWIK P., SZEWCZYK B., NOWAK G., PILC A.: Behavioral consequences of chronic co-administration of mGluR5 antagonist (MTEP), and COX-2 inhibitor (NS398). 16th International Forum on Mood and Anxiety Disorders, 8–10.12.2016 Rome, Italy. Abstracts Book, 2016, p. 21

STANKIEWICZ A., BUGNO R., BURNAT G., BRAŃSKI P., WIEROŃSKA J. M., BOJARSKI A. J., PILC A.: 1,2,4-Oxiazole derivatives as new positive allosteric modulators of mGlu4 receptor. 33rd Camerino Cyprus Symposium, 15–19.05.2016 Camerino, Italy. Book of Abstracts, 2016

STANKIEWICZ A., KURCZAB R., BURNAT G., BRAŃSKI P., WIEROŃSKA J. M., BOJARSKI A. J., PILC A.: SAR determination and preliminary modelling studies for a new mGluR4 positive allosteric modulators. VIII Conversatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, P21

STARNOWSKA J., Guillemyn K., Betti C., MAKUCH W., BalleT S., MIKA J., PRZEWŁOCKA B.: Comparison of analgesic action of novel opioid-NK1R bifunctional ligands in acute and neuropathic pain in mice. 22nd

Scientific Conference of the Society on Neuroimmune Pharmacology, 06–09.04.2016 Krakow, Poland. *J. Neuroimmune Pharm.*, 2016, 11, Suppl. 1, S45

STARNOWSKA J., Guillemy N., Rojewska E., MAKUCH W., MIKA J., PRZEWŁOCKA B., Ballet S.: Targeting opioid and nociceptin receptors to attenuate neuropathic pain: testing of novel bifunctional ligands. 10th FENS Forum of Neuroscience, 02–06.07.2016 Copenhagen, Denmark. Programme Book, 2016, p. 130

STAROŃ J., KURCZAB R., WARSZYCKI D., SATAŁA G., BUGNO R., HOGENDORF A., BOJARSKI A. J.: Halogen bonding enhances affinity at 5-HT₇R in a series of N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-(2-phenylethyl)anilines. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 135

STAROŃ J., WARSZYCKI D., KURCZAB R., SATAŁA G., Kalinowska-Tłuścik J., BOJARSKI A.J.: Unexpected discoveries in the development of 5-HT₆ receptor ligands. Polish Scientific Networks: Science and Business, 30.06 – 02.07.2016 Wrocław, Poland. Book of Abstracts, 2016

STAROŃ J., WARSZYCKI D., KURCZAB R., SATAŁA G., Kalinowska-Tłuścik J., BOJARSKI A.J.: Serendipity discoveries in medicinal chemistry; a case of 5-HT₆R ligands. Bioisosterism, organic synthesis, crystal structures and molecular modelling. 3rd EFMC Young Medicinal Chemist Symposium, 01–02.09.2016 Manchester, United Kingdom. Book of Abstracts, 2016

Stefański T., KURCZAB R., Dutkiewicz Z., Korzański A., Gielara-Korzańska A., Kubicki M.: Design, synthesis and crystal structure of novel chalcone derivatives as potential microtubule targeting agents. VIII Conservatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, P100

Szczęch M., Marszałek O., Piotrowski M., JANTAS D., Szczepanowicz K., Warszyński P.: Neuroprotectants-loaded nanoparticles as efficient (brain) drug delivery systems. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 148

SZEWCZYK B., RAFAŁO A., DOMIN H., NOWAK G.: Signaling pathways involved in the antidepressant-like effect of zinc. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 76

SZEWCZYK B., RAFAŁO A., KOTARSKA K., Siwek A., NOWAK G.: Antidepressant-like effect of zinc: further evidence for the involvement of serotonergic system. 10th FENS Forum of Neuroscience, 02–06.07.2016, Copenhagen, Denmark. Programme Book, 2016, p.268

SZUMIEC L., RODRIGUEZ PARKITNA J.: A new model of impulsivity, social interactions and preference of alcohol in mice living in groups. 29th European College of Neuropsychopharmacology Congress, 17–20.09.2016 Vienna, Austria. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2016, 26, Suppl. 2, S270

Szychowski K. A., WNUK A., Binduga U., KAJTA M., Wójtowicz A. K.: Impact of triclosan on expression of NMDA receptor subunits in mouse neocortical neurons. Joint Conference: The 13th International Symposium "Molecular basis of pathology and therapy in neurological disorders" and The 4th International Conference "Stem cells: therapeutic outlook for nervous system disorders", 17–18.11.2016 Warsaw, Poland. *Folia Neuropathol.*, 2016, 54, 326

Śliwa P., KURCZAB R., BOJARSKI A.J.: Assessment of quantum optimized mGlu1R in virtual screening. VIII Conservatory on Medicinal Chemistry 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, P88

Śliwa P., KURCZAB R., Jaśkowska J., Malinowska M., Kułaga D., BOJARSKI A.J.: FMO/EDA study of 1-hexyl-4-(2-methoxyphenyl)piperazines as ligands of serotonin receptors. VIII Conservatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, P89

ŚLUSARCZYK J., LEŚKIEWICZ M., REGULSKA M., LASON W., BASTA-KAIM A.: The protective property of vitamin D3 in the hippocampal organotypic cultures stimulated by lipopolysaccharide. *Neuronus* 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 88

ŚLUSARCZYK J., Szczepanowicz K., LEŚKIEWICZ M., REGULSKA M., Warszyński P., LASON W., BASTA-KAIM A.: Evaluation of protective action of polydatin, free form and in nanocapsules, in the hippocampal organotypic cultures treated with lipopolisaccharide. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 20

ŚLUSARCZYK J., TROJAN E., CHAMERA K., GŁOMBIK K., BASTA-KAIM A.: Emerging role of the neuron – microglia communication in the pathomechanism of depression. XXX Ogólnopolskie Seminarium pt. „Mechanizmy służące utrzymaniu życia i regulacji fizjologicznych”, 25.06.2016 Kraków, Polska. Materiały konferencyjne, 2016

ŚLUSARCZYK J., TROJAN E., GŁOMBIK K., CHAMERA K., BASTA-KAIM A.: Exogenous fractalkine treatment modulates the expression of pro-inflammatory factors in the hippocampus of adult, prenatally stressed rats. 22nd Scientific Conference of the Society on Neuroimmune Pharmacology, 06–09.04.2016 Krakow, Poland. J. Neuroimmune Pharm., 2016, 11, Suppl. 1, S44

ŚLUSARCZYK J., TROJAN E., WYDRA K., GŁOMBIK K., CHAMERA K., FILIP M., BASTA-KAIM A.: Exogenous fractalkine administration modifies behavioral disturbances induced by prenatal stress in adult rats. 10th FENS Forum of Neuroscience, 02–06.07.2016 Copenhagen, Denmark. Programme Book, 2016, p. 268

Trenk A., Walczak M., PARKITNA J.R., Engblom D., Błasiak T.: Effects of GABAA and NMDA receptors disruption on the neuronal activity of dopaminergic cells. 6th International Conference Aspects of Neuroscience, 25–27.11.2016 Warsaw, Poland. Abstract book, 2016, p. 57–58

TROJAN E., ŚLUSARCZYK J., GŁOMBIK K., CHAMERA K., BASTA-KAIM A.: Prenatal stress impairs chemokine CXCL12 and its receptor (CXCR4) communication in adult offspring rats: beneficial influence of antidepressants. 22nd Scientific Conference of the Society on Neuroimmune Pharmacology, 06–09.04.2016 Krakow, Poland. J. Neuroimmune Pharm., 2016, 11, Suppl. 1, S47

TROJAN E., ŚLUSARCZYK J., GŁOMBIK K., CHAMERA K.: Emerging role of chronic fluoxetine administration on the fractalkine signaling in the brain of adult prenatally stressed animals. Neuronus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 65

TROJAN E., ŚLUSARCZYK J., GŁOMBIK K., CHAMERA K., BASTA-KAIM A.: The impact of tianeptine on the inflammatory status of brain in prenatally stressed rats. Joint Conference: The 13th International Symposium "Molecular basis of pathology and therapy in neurological disorders" and The 4th International Conference "Stem cells: therapeutic outlook for nervous system disorders", 17–18.11.2016 Warsaw, Poland. Folia Neuropathol., 2016, 54, 326–327

Walczak M., JASTRZĘBSKA K., PARKITNA J. R., Błasiak A.: Influence of iontophoretically applied carbachol on activity of dopaminergic neurons lacking NR1 subunit of NMDA receptor. 10th Conference on Electrophysiological Techniques in Bioelectricity Research: from Ion Channels to Neural Networks, 03–04.06.2016 Krakow. Abstracts, 2016, no. 25

WARSZYCKI D., Agrofoglio L., Roy V., BOJARSKI A. J.: Application of linear combination of pharmacophore models in modeling and screening of UDP-N-acetylmuramoylalanine glutamate ligase inhibitors. VIII Conservatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, P33

WARSZYCKI D., RATAJ K., Gloriam D.E., BOJARSKI A.J., MORDALSKI S.: Selection of the most significant ligand-receptor interactions in GPCRs crystal complexes, Glisten 2016 Prague, 26–27.09.2016 Prague, Czech Republic. Book of Abstracts, 2016, p. 68

WARSZYCKI D., Roy V., Agrofoglio L., BOJARSKI A. J.: Pharmacophore modeling of UDP-N-acetylmuramoylalanine glutamate ligase inhibitors – methodology and application for virtual screening procedure. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 41

WARSZYCKI D., Roy V., BOJARSKI A.J., Agrofoglio L.: Virtual screening cascade in search for novel purine-derived Mur D inhibitors as antibacterial agents. 22 International Round Table on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids (XXII IRT), 18–22.07.2016 Paris, France. Book of Abstracts, 2016, p. 191

WAWRZCZAK-BARGIEŁA A., BILECKI W., ROJEWSKA E., MIKA J., ZIÓLKOWSKA B., PRZEWŁOCKA B., PRZEWŁOCKI R.: Neuropathic pain alters gene transcription in the nucleus accumbens. Joint Conference: The 13th International Symposium "Molecular basis of pathology and therapy in neurological disorders" and The 4th International Conference "Stem cells: therapeutic outlook for nervous system disorders", 17–18.11.2016 Warsaw, Poland. *Folia Neuropathol.*, 2016, 54, 327–328

WAŚIK A., ROMAŃSKA I., ANKIEWICZ-MICHALUK L.: Neuroprotection of 1MeTIQ in reserpine model of PD. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 89

WIATROWSKA K., ZELEK-MOLIK A., KOWALSKA M., NALEPA I.: Effects of chronic restraint stress and betaxolol treatment on p(Ser845)GluA1, GluA1, Arc and beta(1)adrenergic receptor levels in rat hippocampus. Joint Conference: The 13th International Symposium "Molecular basis of pathology and therapy in neurological disorders" and The 4th International Conference "Stem cells: therapeutic outlook for nervous system disorders", 17–18.11.2016 Warsaw, Poland. *Folia Neuropathol.*, 2016, 54, 328

WIEROŃSKA J.M., BRANŃSKI P., PILC A.: The antipsychotic like activity of mGlu receptor agents, focus on novel allosteric vs orthosteric agonists of mGlu4 receptors. XVI Conference of Polish Histamine Research Society, Lodz 27–29.10.2016 Lodz, Poland. Materiały konferencyjne online, <http://www.polskie-towarzystwo-badan-nad-histamina.lodz.pl>

WIEROŃSKA J.M., PILC A.: The antipsychotic activity of mGlu receptor agents, focus on novel allosteric vs orthosteric agonists of mGlu4 receptors. International Conference and Expo on Industrial Pharmacy & Global Pharmacovigilance Summit, 28–29, 2016 Dubai, UAE. *J. Develop. Drugs*, 2016, 5, Suppl. 2, 29

WIEROŃSKA J.M., WOŹNIAK M., CIEŚLIK P., Acher F.: Antipsychotic like action of combined administration of mGlu4 and M4 receptors activators. 36th Annual Scientific Meeting, Hobart 04–07.12.2016, Tasmania. ANS Abstract Book, <http://www.aomevents.com/media/files/ANS>

WNUK A., RZEMIENIEC J., KAJTA M.: Apoptotic and neurotoxic effects of benzophenone-3: a UV filter used in cosmetics. II International Student Conference of Cell Biology, 02–03.04.2016 Krakow, Polska. Programme book, 2016, p. 61

WNUK A., RZEMIENIEC J., KAJTA M.: Apoptotic and neurotoxic actions of chemical UV filter benzophenone-3. Neuronus 2016. IBRO & IRUN Neuroscience Forum, 22–24.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, www.neuronusforum.pl, 2016, p. 87

WNUK A., RZEMIENIEC J., KAJTA M.: UV filter used in cosmetics and neurotoxicity. 2nd Central European Biomedical Congress "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 87

WNUK A., RZEMIENIEC J., KAJTA M.: Neurotoxic effects of chemical UV-filter benzophenone-3 involve apoptosis and abnormal estrogen receptor signaling. 36th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2016) 28.08–02.09.2016 Florence, Italy. Programme book, 2016, p. 32

WNUK A., RZEMIENIEC J., KAJTA M.: Apoptotic and neurotoxic action of chemical UV filter benzophenone-3: a role of the classical and membrane estrogen receptors. 29th European College of Neuropsychopharmacology Congress, 17–20.09.2016 Vienna, Austria. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2016, 26, Suppl. 2, S370

WNUK A., RZEMIENIEC J., KAJTA M.: The neurotoxic effects of chemical UV-filter benzophenone-3: a role of apoptosis, autophagy and epigenetic mechanism. ESTIV 2016, 17–20.10.2016 Juan les Pins, France. Programme book, 2016, p. 37

WNUK A., RZEMIENIEC J., KAJTA M.: The apoptotic effects of chemical UV-filter benzophenone-3. Joint Conference: The 13th International Symposium "Molecular basis of pathology and therapy in neurological disorders" and The 4th International Conference "Stem cells: therapeutic outlook for nervous system disorders", 17–18.11.2016 Warsaw, Poland. *Folia Neuropathol.*, 2016, 54, 328–329

WOŹNIAK M., GOŁEMBIOWSKA K., NOWORYTA-SOKOŁOWSKA K., CIEŚLIK P., KUSEK M., TOKARSKI K., WIEROŃSKA J.M., PILC A.: Neurochemical and behavioral studies on the 5-HT_{1A}-dependent antipsychot-

ic action of the mGlu4 receptor agonist LSP4-2022.1-st International Conference on Pharmaceutical and Medical Sciences, 22–24.07.2016 Poprad, Slovakia. Congress book, 2016, 25

WOŹNIAK M., PILC A., WIEROŃSKA J.: How a variety of stimuli may affect on brain functioning, 4th International Seminar on Behavioral Methods. Various species – similar behaviors, 08.09.2016 Katowice, 09–10.09.2016 Wisła, Poland. Book of Abstracts, 2016, p. 27–28

Wójcik K., KUBERA M., Witana K., CURZYTEK K., Gil M., TROJAN E., Potempa J.: Wpływ imipraminy na migrację bakterii w organizmie szczurów poddanych stresowi. XXVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów „Mikrobiologia-nowe wyzwania, nowe możliwości” 25–27.09.2016 Bydgoszcz, Polska. Materiały zjazdowe, 2016

WÓJCIKOWSKI J., BASIŃSKA-ZIOBRONĀ, DANEK P., DANIEL W. A.: The effect of the novel atypical atipsychotic drug lurasidone on cytochrome P450 isoenzyme activities in human liver. 2nd Central European Biomedical Congress “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 102

WÓJCIKOWSKI J., BASIŃSKA-ZIOBRONĀ, DANIEL W.A.: Potent inhibition of CYP1A2 and CYP2D6 by the novel antipsychotic drug asenapine in human liver. 29th European College of Neuropsychopharmacology Congress, 17–20.09.2016 Vienna, Austria. Eur. Neuropsychopharmacol., 2016, 26, Suppl. 2, S525-S526

Wushur I., Freyd T., Evenseth L.M., Gabrielsen M., WARSZYCKI D., MORDALSKI S., BRAŃSKI P., CHRUSCICKA B., BURNAT G., PILC A., BOJARSKI A.J., PILC A.: Screening for GABAB receptor compounds. VIII Conservatory on Medicinal Chemistry, 15–17.09.2016 Lublin, Poland. Book of Abstracts, 2016, NS1

WYDRA K., SUDER A., Fuxe K., FILIP M.: The role of striatal adenosine A_{2A}-dopamine D₂ interactions in cocaine addiction. Dopamine 2016, 05–08.09.2016 Vienna, Austria. Abstract book, 2016

ZANIEWSKA M., Alenina N., Matthes S., Beis D., Mosienko V., Frohler S., Chen W., Bader M.: Defining the mechanism regulating the role of serotonin in the development of ethanol addiction in animals. 2nd Central European Biomedical Congress “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 15–16

ZELEK-MOLIK A., NALEPA I.: Molecular adaptations of signaling pathways in animal models of addiction. 2nd Central European Biomedical Congress “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, 15–18.06.2016 Krakow, Poland. Abstract Book, 2016, p. 61–62

ZIÓŁKOWSKA B., Gloriam D. E., Martin-Garcia E., Burokas A., M. R., McDonald J., Dierssen M., PRZEWŁOCKI R.: Expression regulation of opioid propeptides and dopamine receptors in the mesostriatal system by chronic intake of palatable foods. Joint Conference: The 13th International Symposium “Molecular basis of pathology and therapy in neurological disorders” and The 4th International Conference “Stem cells: therapeutic outlook for nervous system disorders”, 17–18.11.2016 Warsaw, Poland. Folia Neuropathol., 2016, 54, 331

ZYGMUNT M., HOINKIS D., PIECHOTA M., RODRIGUEZ PARKITNA J., KOROSTYŃSKI M.: Gene expression signatures of psychotropic drugs in the prefrontal cortex and nucleus accumbens. 29th European College of Neuropsychopharmacology Congress, 17–20.09.2016 Vienna, Austria. Eur. Neuropsychopharmacol., 2016, 26, Suppl. 2, S249

ŻURAWEK D., KUŚMIDER M., FARON-GÓRECKA A., KOLASA M., SOLICH J., PABIAN P., GRUCA P., DUBIEL M., SZAFRAN-PILCH K., PAPP M., DZIEDZICKA-WASYLEWSKA M.: Stress resilient rats show reciprocal changes in the expression of miRNAs associated with regulation of serotonin transporter level in mesocortical circuit. Program No. 734. 01/EEE14. 2016 Neuroscience Meeting Planner. San Diego, CA: Society for Neuroscience, 2016. Online, 2016

ŻYCHOWSKA M., ROJEWSKA E., PIOTROWSKA A., KREINER G., MIKA J.: The role of lymphotactin and its receptor in mice diabetic neuropathic pain model. 22nd Scientific Conference, Society on NeuroImmune Pharmacology (SNIP), 06–09.04.2016 Krakow, Poland. Book of Abstracts, 2016, p. 23

Granty

Granty realizowane (przyznane w latach poprzednich):

- 65 grantów przyznanych przez MNiSW i NCN
- 1 grant MNiSW MOBILNOŚĆ PLUS
- 1 konsorcjum naukowe UJ CM oraz IF PAN – KNOW
- 1 projekt badawczy ALLOSTERIX
- 1 projekt badawczy (Polsko-Norweski) PLATFORMEX
- 1 projekt badawczy (Polsko-Norweski) NANONEUCAR
- 2 projekty NCBiR – ERA-NET-NEURON
- 1 projekt NCBiR – STRATEGMED
- 1 grant NCBiR – NATCO
- 1 projekt 7 Programu Ramowego UE – „Maria Skłodowska-Curie”
- 1 projekt 7 Programu Ramowego UE – NeuroPain

W 2016 roku przyznano granty:

- **Grant NCN – OPUS 9**
Temat: *Różnicowanie udziału trzech podtypów receptora alfa(1)-adrenergicznego w efektach leków przeciwdepresyjnych: badania w oparciu o genetyczne modele in vitro oraz in vivo*
Kierownik grantu: prof. dr hab. Irena Nalepa
Termin realizacji: 12.02.2016–11.02.2019
- **Grant NCN – OPUS 9**
Temat: *Jednoczesna stymulacja receptorów muskarynowych M4 oraz wybranych receptorów regulujących uwalnianie glutaminianu (mGlu2, mGlu4 lub GABAB) jako nowy trend w poszukiwaniu skutecznych punktów uchwytu dla leków antypsychotycznych. Rola poszczególnych kombinacji związków w kontekście odwracania pozytywnych, negatywnych lub kognitywnych objawów schizofrenii*
Kierownik grantu: dr hab. Joanna Wierońska
Termin realizacji: 15.02.2016–14.02.2019

- **Grant NCN – OPUS 9**
Temat: *Badania nad efektami i mechanizmami działania metody głębokiej stymulacji mózgu w dwóch modelach depresji lekoopornej u zwierząt*
Kierownik grantu: prof. dr hab. Mariusz Papp
Termin realizacji: 26.02.2016–25.02.2018
- **Grant NCN – OPUS 9**
Temat: *Zmiany w neurogenezie w okresie odstawienia samopodawania nikotyny u szczurów – rola receptorów serotoninowych (5-HT)_{2C}*
Kierownik grantu: dr Magdalena Zaniewska
Termin realizacji: 09.03.2016–08.03.2019
- **Grant NCN – OPUS 9 – w ramach konsorcjum naukowego z Uniwersyte-tem Jagiellońskim Collegium Medicum w Krakowie**
Temat: *Zaburzona interakcja pomiędzy podjednostkami receptora NMDA a białkami rusztowania komórkowego podczas abstynencji kokainowej jako krytyczny punkt w regulacji zachowania poszukiwawczego i nawrotu do nałogu*
Kierownik grantu: prof. dr hab. Małgorzata Filip
Termin realizacji: 28.04.2016–27.04.2019
- **Grant NCN – OPUS 10**
Temat: *Rola wybranych szlaków przekazywania sygnału w deficycie cynku*
Kierownik grantu: prof. dr hab. Gabriel Nowak
Termin realizacji: 20.06.2016–19.06.2019
- **Grant NCN – OPUS 10**
Temat: *Neurorozwojowe patomechanizmy działania triklokarbanu i dichlorodifenyldichloroetyleny: znaczenie apoptozy i autofagii oraz szlaków angażujących receptory dla estrogenów, węglowodorów aromatycznych i androstanu*
Kierownik grantu: dr hab. Małgorzata Kajta
Termin realizacji: 20.06.2016–19.06.2019
- **Grant NCN – OPUS 10**
Temat: *Określenie roli białek neuronalno-mikoglejewych CX3CL1-CX3CR1 oraz CD200-CD200R w molekularnych mechanizmach działania leków przeciwpsychotycznych w neurorozwojowych modelach schizofrenii: badania in vivo i in vitro*
Kierownik grantu: prof. dr hab. Agnieszka Basta-Kaim
Termin realizacji: 20.07.2016–19.07.2019

- **Grant NCN – PRELUDIUM 9**
 Temat: *Fingerprinty połączeń podstrukturalnych i maszyny ekstremalnej entropii: nowa metoda reprezentacji i analizy związków chemicznych*
 Kierownik grantu: mgr Krzysztof Rataj
 Termin realizacji: 15.02.2016–14.02.2018
- **Grant NCN – PRELUDIUM 9**
 Temat: *Rola systemu biogenezy microRNA w podatności i oporności na stres w zwierzęcym modelu depresji*
 Kierownik grantu: mgr Dariusz Żurawek
 Termin realizacji: 09.03.2016–08.03.2018
- **Grant NCN – PRELUDIUM 9**
 Temat: *Wpływ stresu prenatalnego na właściwości neuronów i przekąźnictwo synaptyczne w grzbietowym jądrze szwu szczura*
 Kierownik grantu: mgr Joanna Grażyna Sowa
 Termin realizacji: 16.03.2016–15.03.2019
- **Grant NCN – PRELUDIUM 9**
 Temat: *Wpływ wczesnego stresu postnatalnego (separacja od matki) i fluktuacji poziomu kortykosteronu w okresie adolescencji na procesy plastyczności i funkcje kory przedczołowej*
 Kierownik grantu: mgr Iwona Majcher-Maślanka
 Termin realizacji: 16.03.2016–15.03.2019
- **Grant NCN – PRELUDIUM 9**
 Temat: *Rola inflammasomu NLRP3 w mechanizmach działania leków przeciwdepresyjnych – badania w zwierzęcym modelu depresji*
 Kierownik grantu: mgr inż. Ewa Trojan
 Termin realizacji: 24.03.2016–23.03.2019
- **Grant NCN – PRELUDIUM 10**
 Temat: *Molekularny mechanizm interakcji receptorów z rodziny GPCR z białkiem G*
 Kierownik grantu: mgr Stefan Mordalski
 Termin realizacji: 14.06.2016–13.06.2018
- **Grant NCN – PRELUDIUM 10**
 Temat: *Wpływ ligandów metabotropowych receptorów glutaminianergicznych na nasilenie potencjalnego przeciwdepresyjnego działania skopolaminy w wybranych modelach zwierzęcych*
 Kierownik grantu: mgr Karolina Podkova
 Termin realizacji: 29.09.2016–28.09.2019

- **Grant NCN – SONATA 9**
Temat: *Rola szlaku kinureninowego w bólu neuropatycznym w kontekście innowacyjnego podejścia terapeutycznego*
Kierownik grantu: dr Ewelina Rojewska
Termin realizacji: 12.02.2016–11.02.2019
- **Grant NCN – HARMONIA 7**
Temat: *Protokół wirtualnych badań przesiewowych oparty o automatycznie generowane modele farmakoforowe na bazie wyodrębnionych fragmentów struktur krystalicznych*
Kierownik grantu: mgr Stefan Mordalski
Termin realizacji: 12.04.2016–11.04.2019
- **Grant NCN – HARMONIA 7**
Temat: *Poszukiwanie nowych struktur wiodących dla ligandów receptora serotoninowego 5-HT7 o zwiększonej stabilności metabolicznej*
Kierownik grantu: mgr Sabina Podlewska
Termin realizacji: 12.04.2016–11.04.2018
- **Stypendium doktorskie NCN – w ramach konkursu ETIUDA 3**
Temat: *Znaczenie interakcji układu endokanabinoidowego i endowaniłoidowego w leczeniu bólu przewlekłego – potencjał terapeutyczny związków hybrydowych*
stypendysta: mgr Natalia Małek
Termin realizacji: 15.09.2015–31.08.2016
- **Stypendium doktorskie NCN – w ramach konkursu ETIUDA 3**
Temat: *Wykorzystanie metod uczenia maszynowego w zadaniach komputerowo wspomaganego projektowania leków*
stypendysta: mgr Sabina Podlewska
Termin realizacji: 01.10.2015–30.09.2016
- **Stypendium doktorskie NCN – w ramach konkursu ETIUDA 4**
Temat: *Adaptacyjne podejmowanie decyzji u zwierząt z komórkowo specyficzną inaktywacją receptorów glutaminianu w układzie dopaminowym i noradrenergicznym*
stypendysta: mgr Przemysław Cieślak
Termin realizacji: 23.08.2016–30.09.2017
- **Stypendium doktorskie NCN – w ramach konkursu ETIUDA 4**
Temat: *Fingerprinty połączeń podstrukturalnych – nowa metoda reprezentacji związków chemicznych*
stypendysta: mgr Krzysztof Rataj
Termin realizacji: 07.09.2016–30.09.2017

Patenty

- Zgłoszenie do Europejskiego Urzędu Patentowego nr EP16461543 w ramach projektu Platformex: „Imidazolyl-substituted indole derivatives binding 5-HT₇ serotonin receptor and pharmaceutical compositions thereof”, autorzy: Adam Hogendorf, Agata Hogendorf, Grzegorz Satała, Rafał Kurczab, Ryszard Bugno, Jakub Staroń, Tomasz Lenda, Andrzej J. Bojarski, data zgłoszenia: 2015-07-21
- Zgłoszenie do Europejskiego Urzędu Patentowego nr EP16461558 w ramach projektu Platformex: „The substituted indole-based mGluR8-positive allosteric modulators and their medical use”, autorzy: Adam Hogendorf, Anna Stankiewicz, Ryszard Bugno, Agata Hogendorf, Piotr Brański, Grzegorz Burnat, Andrzej Pilc, Marcin Trela, Andrzej J. Bojarski, data zgłoszenia: 2016-09-30
- Zgłoszenie patentowe do Urzędu Patentowego Rzeczypospolitej Polskiej: Pochodne izoindoliny do leczenia chorób OUN. Autorzy: Kamiński K., Grychowska K., Canale V., Bojarski AJ., Satała G., Lenda T., Popik P., Matłoka M., Dubiel K., Moszczyński-Pętkowski R., Pieczykołan J., Wieczorek M., Zajdel P. Nr zgłoszenia: P215/07/PL, data zgłoszenia 2016-11-22
- Zgłoszenie patentowe U.S. Application Number 62321323: N-Acetylcysteine-amide (AD4) for the treatment of substance use disorder. Autorzy: M. Frankowska, J.Jastrzębska, M. Filip, D. Atlas

Udział w organizacji imprez naukowych

- **dr B. Bobula** był członkiem komitetu organizacyjnego 10. Konferencji „Techniki elektrofizjologiczne w badaniach zjawisk bioelektrycznych: od kanałów jonowych po sieci neuronalne” („10th Conference on Electrophysiological Techniques – from Ion Channels to Neural Networks”), Kraków, 3–4.06.2016
- **prof. A. Bojarski** był członkiem komitetu naukowego VIII Konwersatorium Chemii Medycznej, Lublin, 15–17.09.2016
- **prof. A. Bojarski** był członkiem Komitetu Naukowego konferencji 2nd Central European Biomedical Congress „From emerging biomedical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016
- **prof. M. Filip** była organizatorem i członkiem Komitetu Naukowego konferencji 2nd Central European Biomedical Congress „From emerging biomedical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016
- **dr M. Frankowska** była organizatorem konferencji 2nd Central European Biomedical Congress „From emerging biomedical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016
- **prof. G. Hess** był członkiem komitetu naukowego i komitetu organizacyjnego 10. Konferencji „Techniki elektrofizjologiczne w badaniach zjawisk bioelektrycznych: od kanałów jonowych po sieci neuronalne” („10th Conference on Electrophysiological Techniques – from Ion Channels to Neural Networks”), Kraków, 3–4.06.2016
- **mgr M. Kostrzewa** była członkiem komitetu organizacyjnego konferencji 26th Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society (ICRS), Bukowina Tatrzańska, 26–30.06.2016
- **prof. M. Kubera** była współorganizatorem konferencji 22nd Annual Conference of the Society on Neuroimmune Pharmacology” oraz przewodniczyła sesji „Local Host Symposium” Kraków, 6–9.04.2016
- **prof. W. Lason** był współorganizatorem konferencji „22nd Annual Conference of the Society on Neuroimmune Pharmacology” Kraków, 6–9.04.2016

- **prof. W. Lason** był członkiem Komitetu Naukowego 2nd Central European Biomedical Congress „From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016
- **dr hab. M. Maćkowiak** była członkiem Komitetu Naukowego, organizatorem i przewodniczyła sesji „Environmental conditions and neuropsychiatric disorders oraz przewodniczyła sesji Young Scientific Presentation (PhD fellows)” podczas konferencji 2nd Central European Biomedical Congress, „From emerging biomedical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016
- **mgr N. Małek** była koordynatorem konferencji 26th Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society (ICRS), Bukowina Tatrzańska, 26–30.06.2016
- **dr hab. J. Mika, prof. IF PAN** była członkiem Komitetu Naukowego oraz organizatorem i przewodniczącą sesji 5: „Neuroimmunological aspects of pain” podczas konferencji 2nd Central European Biomedical Congress „From emerging biomedical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016
- **dr hab. J. Mika, prof. IF PAN** była przewodniczącą sesji wykładowej „Neuroimmunologiczne podłoże neuropatii” podczas IX Zjazdu Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Gdańsk, 15–17.09.2016
- **dr hab. J. Mika, prof. IF PAN** zorganizowała sesję podczas konferencji „Neuroimmunologiczne podłoże neuropatii” podczas IX Zjazdu Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Gdańsk, 15–17.09.2016
- **J. Mlost** był członkiem Komitetu Organizacyjnego konferencji 26th Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society (ICRS), Bukowina Tatrzańska, 26–30.06.2016
- **prof. I. Nalepa** była kierownikiem XXXIII Szkoły Zimowej Instytutu Farmakologii PAN „Metody bioinżynierii w neurobiologii i medycynie”, Kraków, 12–15.01.2016
- **prof. I. Nalepa** była członkiem Komitetu Organizacyjnego Tygodnia Mózgu, Kraków, 14–20.03.2016
- **prof. I. Nalepa** była członkiem Komitetu Naukowego i przewodniczyła sesji plenarnej podczas 2nd Central European Biomedical Congress „From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016
- **prof. I. Nalepa** zorganizowała i przewodniczyła sesji naukowej pt. „Potential therapeutic target suggested by animals models of brain diseases” podczas 2nd Central European Biomedical Congress, Kraków, 15–18.06.2016

- **prof. G. Nowak** był organizatorem i przewodniczącym sesji: „Nowe trendy w glutamatergicznej teorii zaburzeń psychicznych” podczas konferencji 45. Zjazd Psychiatrów Polskich, 16-18 czerwca 2016, Katowice,
- **prof. G. Nowak** był Członkiem Komitetu Naukowego i przewodniczącym sesji „Pharmacology and Toxicology” podczas 1-st International Conference on Pharmaceutical and Medical Sciences. 22–24.07.2016, Poprad, Słowacja
- **mgr A. Pająk** była członkiem Komitetu Organizacyjnego konferencji 26th Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society (ICRS), Bukowina Tatrzańska, 26–30.06.2016
- **prof. M. Papp** był członkiem Naukowego Komitetu Doradczego (Scientific Advisory Committee) i Komisji Nagród (Award Jury) 29. Kongresu ECNP w Wiedniu
- **prof. A. Pilc** był Członkiem Komitetu Naukowego 1-st International Conference on Pharmaceutical and Medical Sciences. 22–24.07.2016, Poprad, Słowacja
- **prof. E. Przegaliński** był organizatorem i członkiem Komitetu Naukowego konferencji 2nd Central European Biomedical Congress „From emerging biomedical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016
- **dr hab. J. Rodriguez Parkitna** wspólnie z dr hab. Joanną Perą, zorganizował sesję „Young Scientist Presentation” podczas 2nd Central European Biomedical Congress, Kraków, 15–18.06.2016
- **dr. A. Sadakierska-Chudy** była organizatorem konferencji 2nd Central European Biomedical Congress „From emerging biomedical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016
- **mgr J. Sowa** była członkiem Komitetu Organizacyjnego 10. Konferencji „Techniki elektrofizjologiczne w badaniach zjawisk bioelektrycznych: od kanałów jonowych po sieci neuronalne” („10th Conference on Electrophysiological Techniques – from Ion Channels to Neural Networks”), Kraków, 3–4.06.2016
- **mgr J.E. Sowa** była członkiem komitetu organizacyjnego 10. Konferencji „Techniki elektrofizjologiczne w badaniach zjawisk bioelektrycznych: od kanałów jonowych po sieci neuronalne” („10th Conference on Electrophysiological Techniques – from Ion Channels to Neural Networks”), Kraków, 3–4.06.2016
- **dr hab. K. Starowicz-Bubak** była przewodniczącą Komitetu Organizacyjnego konferencji „26th Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society (ICRS)”, Bukowina Tatrzańska, 26–30.06.2016

- **A. Suder** była członkiem Komitetu Organizacyjnego konferencji 2nd Central European Biomedical Congress „From emerging biomedical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016
- **dr hab. K. Tokarski** był członkiem Komitetu Naukowego i Komitetu Organizacyjnego 10. Konferencji „Techniki elektrofizjologiczne w badaniach zjawisk bioelektrycznych: od kanałów jonowych po sieci neuronalne” („10th Conference on Electrophysiological Techniques – from Ion Channels to Neural Networks”), Kraków, 3–4.06.2016
- **prof. K. Wędzony** był członkiem Komitetu Honorowego konferencji 2nd Central European Biomedical Congress „From emerging biomedical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016
- **prof. K. Wędzony** był członkiem Komitetu Programowego ECNP, 29th ECNP Congress, Vienna, Austria, 17–22.09.2016
- **dr M. Zaniewska** była organizatorem konferencji 2nd Central European Biomedical Congress „From emerging biomedical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016

Nowe członkostwa

Nowe członkostwa z wyboru w komitetach redakcyjnych czasopism naukowych o zasięgu światowym, radach naukowych oraz komitetach naukowych

- **prof. A. Basta-Kaim** – członek Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych PAN od 2016 oraz członek panelu ekspertów NCN, Narodowe Centrum Nauki i NCBiR, Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w roku 2016
- **prof. B. Budziszewska** – członek panelu ekspertów NCN, Narodowe Centrum Nauki w roku 2016
- **prof. M. Filip** – członek Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych PAN od 2016 oraz ponownie członek Zespołu Stałego Ekspertów NCN (2016–2019)
- **dr A. Faron-Górecka** – członek PTBUN oraz członek PTNE
- **prof. K. Gołembowska** – członek organizacji międzynarodowych: ISN (International Society for Neurochemistry)
- **prof. G. Hess** – przewodniczący Komitetu Neurobiologii PAN
- **prof. G. Hess** – członek Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych PAN
- **dr D. Jantas** – członek panelu ekspertów NCN, Narodowe Centrum Nauki w roku 2016 oraz członek rady redakcyjnej czasopisma „Neurotoxicity Research”
- **dr K. Kamińska** – członek organizacji międzynarodowych: ISN (International Society for Neurochemistry)
- **dr M. Kuśmider** – członek PTBUN
- **prof. I. Nalepa** – członek panelu ekspertów NCN, Narodowe Centrum Nauki w roku 2016
- **prof. R. Przewłocki** – członek Akademii Europaea
- **dr J. Ślusarczyk** – członek European College of Neuropharmacology, ECNP- komisji JMAP (Junior Member Advisory Panel) od 04.2016 oraz członek Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej (PTIDiK) od 06.2016
- **mgr A. Wnuk** – członek European Society Of Toxicology *In Vitro* (ESTIV)
- **mgr D. Żurawek** – członek PTBUN

Działalność dydaktyczna

ZAJĘCIA ZE STUDENTAMI

- **prof. B. Budziszewska** prowadziła wykłady z Endokrynologii, Alergologii i Toksykologii dla studentów Wydziału Farmaceutycznego UJ CM
- **prof. W.A. Daniel** prowadziła wykłady w zakresie Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków Psychotropowych dla doktorantów Studium Doktoranckiego Instytutu Farmakologii PAN
- **prof. G. Hess** prowadził zajęcia dla studentów kierunków Neurobiologia i Biologia w ramach zatrudnienia na UJ (180 godz.)
- **Dr G. Kreiner** prowadził wykłady i ćwiczenia z biochemii ogólnej dla studentów Instytutu Nauk Biomedycznych, Wydz. Wychowania Fizycznego i Sportu, AWF (90 godz./semestr)
- **dr hab. J. Mika, prof. IF PAN** wygłosiła wykład „Molekularne mechanizmy działania opioidów” w sesji „Diagnostyka i leczenie bólu”, Medyczne Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego 5.12.2016, Kraków
- **dr hab. J. Mika, prof. IF PAN** wygłosiła wykład „Komórki glejowe a ból neuropatyczny”, Krakowska Wyższa Szkoła Promocji Zdrowia, Studenckie Koło Naukowe, 18.11.2016, Kraków
- **prof. G. Nowak** prowadził wykłady „Neurobiologia i terapia zaburzeń psychicznych” dla studentów kierunku Neurobiologia Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi UJ (14 godz.)
- **prof. K. Ossowska** wygłosiła wykład dla doktorantów III roku Studium Doktoranckiego IF PAN pt. „Farmakologia schorzeń neurologicznych – choroba Alzheimera” (wykład 2 godz. 16.03.2016; egzamin testowy 31.03.2016)
- **prof. A. Pilc** prowadził wykłady „Neurofarmakologia” dla studentów kierunku Neurobiologia Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi UJ (24 godz.)
- **prof. A. Pilc** prowadził zajęcia z farmakologii dla studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu UJ CM (140 godz.)

- **prof. P. Popik** prowadził wykłady i seminaria z zakresu „Farmakologii Ogólnej” dla studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu UJ CM (180 godz.)
- **prof. B. Przewłocka** wygłosiła wykład ”Modele zwierzęce bólu i aspekty etyczne badań doświadczalnych na zwierzętach” w ramach studiów podyplomowych „Medycyna bólu”, Centrum Dydaktyczno-Kongresowe Wydziału Lekarskiego UJ CM, 13.03.2016, Kraków
- **prof. R. Przewłocki** prowadził seminarium magisterskie dla studentów IV i V roku Wydz. Psychologii, Instytut Psychologii Stosowanej, UJ (60 godz.)
- **dr A. Roman** prowadził wykłady i ćwiczenia z zakresu immunologii w ramach przedmiotu „Podstawy immunologii i cytogenetyki” dla studentów II roku studiów stacjonarnych I stopnia kierunku Zootechnika, Wydział Hodowli i Biologii Zwierząt Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie (16 godz.)
- **dr W. Solecki** prowadził wykłady: „Biofizjologiczne podstawy zachowania” dla studentów I roku, „Neurobiologiczne podstawy psychoterapii” dla studentów IV i V roku, „Psychologia neurobiologiczna” dla studentów II roku i „Nowoczesne metody badania mózgu” dla studentów studiów doktoranckich II roku oraz „Metody oraz techniki badania i diagnozy psychologicznej” dla studentów III roku psychologii, Instytut Psychologii Stosowanej UJ (260 godz.)
- **Prof. M. Śmiałowska** prowadziła wykłady dla uczestników I roku Studium Doktoranckiego IF PAN, „Biologia ośrodkowego układu nerwowego; neuroanatomia i fizjologia” (8 godz.)
- **dr B. Szewczyk** prowadziła wykłady „Neurobiologia schizofrenii” dla studentów kierunku Neurobiologia Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi UJ (4 godz.)
- **Prof. J. Vetulani** prowadził zajęcia ze studentami w dwóch placówkach: w Szkole Medycznej dla Cudzoziemców UJ CM. Wykłady z tematu „Neuroscience” basic i elective (50 godzin) oraz w Warszawskim Studium Filozoficzno-Teologicznym (4 wykłady)
- **dr hab. J. Wardas** wygłosiła wykład dla doktorantów III roku Studium Doktoranckiego Instytutu Farmakologii PAN pt „Farmakologia schorzeń neurologicznych – choroba Parkinsona” (wykład 2 godz. 10.03.2016; egzamin testowy 31.03.2016)

WYKŁADY WYGŁASZANE POZA INSTYTUTEM (wykłady niepublikowane)

- **prof. W.A. Daniel** – „Wpływ polimorfizmu genetycznego izoenzymów cytochromu P450 (CYP) na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków” – część

- I i II, w ramach Studium Szkolenia Podyplomowego Farmaceutów na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM, Kraków, 3.12.2016
- **dr G. Kreiner** – „Zastosowanie systemów warunkowej indukowanej ekspresji genów w praktyce”, wyjazd naukowo-integracyjny Koła Naukowego Studentów Biotechnologii UJ „Mygen”, Mszana Dolna, 22.10.2016
 - **prof. I. Nalepa** – „Modelowanie depresji: poszukiwanie nowych strategii przeciwdepresyjnych”, wykład na spotkaniu InnoNeuroMed, CelonPharma. Łomianki, 18.03.2016
 - **prof. K. Ossowska** – „Patomechanizmy i terapia choroby Parkinsona, Alzheimer i stwardnienia zanikowego bocznego” wykład dla absolwentów Wydziału Farmaceutycznego UJ CM (09.04.2016)
 - **dr hab. J. Rodriguez Parkitna** – „Neuronalne mechanizmy będące podłożem procesów motywacyjnych”, Uniwersytet SWPS w Warszawie, 26.01.2016
 - **Prof. J. Vetulani** – „Nałogi behawioralne okiem neurobiologa”, herbaciarnia naukowa PAU – Warto Żyć, Kraków, 7.01.2016
 - **Prof. J. Vetulani** – „Dlaczego myślimy i jak mózg prowadzi nas na manowce?”, XLII Sympozjum GAP, Szczyrk, 15–17.01.2016
 - **Prof. J. Vetulani** – „Jak żyć długo, mądrze i szczęśliwie. Refleksje neurobiologa”, kawiarnia naukowa PAU, Kraków. 25.01.2016
 - **Prof. J. Vetulani** – „Mózg nastolatka, jak go usprawnić?”, wykład otwarty, Wyższa Szkoła Informatyki i Zarządzania, Rzeszów, 9.02.2016
 - **Prof. J. Vetulani** – „Za i przeciw konopiom”, XXI Konferencja Szkoleniowo-Naukowa, Zakopane, 12–13.02.2016
 - **Prof. J. Vetulani** – „Kiedy emocje kłócą się z rozsądkiem”, Tydzień Mózgu, Kraków, 20.03.2016
 - **Prof. J. Vetulani** – „Dlaczego człowiek myśli?”, V Międzyuczelniana Konferencja Dzień Mózgu. Mózg pod presją współczesności, Szczecin, 9.04.2016
 - **Prof. J. Vetulani** – „Eugenika, eutanazja, poligamia: Kiedy uczucia kłócą się z rozsądkiem”, wykłady otwarte MWS im. J. Dietla, Kraków, 17.04.2016
 - **Prof. J. Vetulani** – „Czy warto i należy usprawniać mózg?”, Seminarium doktorantów Wydziału Farmacji, Lublin, 19.04.2016
 - **Prof. J. Vetulani** – „Neurobiologia agresji – rola słowa i dźwięku”, wykłady otwarte MWS im. J. Dietla, Kraków, 8.05.2016
 - **Prof. J. Vetulani** – „Przemiany: zjawiska społecznie korzystne, emocjonalnie i moralnie nieakceptowane”, XXIII Zachodniopomorskie Dni Psychiatryczne „Przemiany”, Dźwirzyno, 20–21.05.2016
 - **Prof. J. Vetulani** – „Czy mózg można i należy usprawniać?”, VII Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Zdrowie publiczne i współ-

praca transgraniczna w zapobieganiu chorobom zakaźnym”. Ostróda 23–25.05.2016

- **Prof. J. Vetulani** – „Jak żyć długo, mądrze i szczęśliwie?”, Refleksje neurobiologa. Wykłady otwarte MWS im. J. Dietla, Kraków, 28.05.2016
- **Prof. J. Vetulani** – „Choroby psychiczne z perspektywy biologii”, I Konferencja z cyklu „Zdrowie publiczne” Felicittas Bielsko-Biała, 24.06.2016
- **Prof. J. Vetulani** – „Dlaczego umysł prowadzi nas na manowce?”, Jubileusz Polpharmy. Warszawa, 28.06.2016
- **Prof. J. Vetulani** – „Enteogeny – substancje budzące boga w człowieku”, IV Dni Konopi. Kurozwęki, 9–11.09.2016
- **Prof. J. Vetulani** – „Jak żyć długo, mądrze i szczęśliwie? Refleksje neurobiologa”, Ogólnopolska Konferencja Alzheimerowska „Oblicza otępień”. Szczecin, 17.09.2016
- **Prof. J. Vetulani** – „Fascynujące teorie neuropsychiatryczne, które niesłusznie zapomnieliśmy”, X Jubileuszowa Konferencja Neuropsychiatrii „Między psychiatrią i neurobiologią: Wspólna diagnoza i wspólne leczenie”. Warszawa, 21–22.10.2016
- **Prof. J. Vetulani** – „Mózg człowieka w kontekście ewolucji”, Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2016 Update. Poznań, 25–26.11.2016

SZKOLENIA, OPIEKA NAD DOKTORANTAMI, MAGISTRAMI, STAŻYSTAMI, PRAKTYKANTAMI

- **prof. L. Antkiewicz-Michaluk** jest opiekunem naukowym pracy habilitacyjnej dr Agnieszki Wąsik
- **prof. A. Basta-Kaim** opiekowała się doktorantkami: mgr Joanną Ślusarczyk i mgr Ewą Trojan oraz mgr Katarzyną Chamerą
- **prof. A. Bojarski** opiekował się stażystką Natalią Jędrulak (studentka V roku Chemii w Instytucie Chemii i Technologii Organicznej Politechniki Krakowskiej) 15.07–30.09.2016
- **prof. A. Bojarski** był promotorem rozprawy doktorskiej mgr Stefana Mordalskiego – tytuł pracy doktorskiej: *Computational studies on the structures of G protein-coupled receptors. Tools supporting homology modeling and the analysis of ligand-receptor interactions*. Nadanie stopnia doktora nauk biologicznych w dyscyplinie biofizyka na posiedzeniu Rady Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ w dniu 23.09.2016
- **prof. A. Bojarski** był promotorem rozprawy doktorskiej mgr Sabiny Podlewskiej – tytuł pracy doktorskiej: *Development of machine learning-based tools*

for computer-aided drug design. Nadanie stopnia doktora nauk chemicznych w dyscyplinie chemia na posiedzeniu Rady Wydziału Chemii UJ w dniu 13.10.2016 – obrona z wyróżnieniem (promotor: prof. Andrzej J. Bojarski, promotor pomocniczy: dr Rafał Kurczab)

- **prof. B. Budziszewska** opiekowała się pracami doktorantów: mgr inż. Jana Detka i mgr inż. Anny Kurek
- **dr hab. A. Chocyk** opiekowała się doktorantką IV roku Studium Doktoranckiego IF PAN mgr Iwoną Majcher-Maślanką
- **dr H. Domin** pełni funkcję promotora pomocniczego mgr biologii Łukasza Przykazy (otwarcie przewodu doktorskiego na Posiedzeniu Rady Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie dnia 28 kwietnia 2016).
- **prof. M. Dziedzicka-Wasylewska** opiekowała się pracą magisterską Anny Salerno-Kochan (Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ), obronioną w roku 2016
- **prof. M. Dziedzicka-Wasylewska** pełni funkcję opiekuna naukowego w projekcie badawczym finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki, realizowanym przez osobę nieposiadającą stopnia naukowego doktora (mgr Dariusza Żurawka)
- **prof. M. Dziedzicka-Wasylewska** opiekowała się doktorantami Studium Doktoranckiego IF PAN: mgr Martą Dubiel i mgr Dariuszem Żurawkiem
- **prof. M. Filip** była promotorem pracy doktorskiej mgr Ireny Smaga-Maślanki (Wydział Farmaceutyczny UJ CM) oraz ko-promotorem pracy doktorskiej mgr Martyny Maciów-Głąb (Wydział Lekarski UJ CM)
- **prof. M. Filip** opiekowała się doktorantami Studium Doktoranckiego IF PAN: mgr Joanną Jastrzębską i mgr Dawidem Gawlińskim
- **prof. M. Filip** opiekowała się 3 doktorantami Studium Doktoranckiego Wydziału Farmaceutycznego UJ CM
- **prof. K. Gołmbiowska** opiekowała się doktorantkami: mgr Anną Marią Górską oraz mgr Karoliną Noworyta-Sokołowską
- **prof. G. Hess** opiekował się mgr Joanną Sową, doktorantką Studium Doktoranckiego IF PAN
- **dr D. Jantas** sprawowała opiekę naukową nad doktorantem mgr Jakubem Chwastkiem
- **dr D. Jantas** była opiekunem praktyk nieobowiązkowych Kamila Piska – studenta IV rok farmacji Wydziału Farmaceutycznego UJ CM w okresie 15.06.–12.07.2015 (informacja nie ujęta w Raporcie 2015)
- **dr hab. M. Kajta** pełniła funkcję opiekuna naukowego w projekcie badawczym finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki, realizowanym przez

osobę nieposiadającą stopnia naukowego doktora. Dotyczyło to projektu PRELUDIUM kierowanego przez mgr Agnieszkę Wnuk

- **dr hab. M. Kajta** była opiekunem naukowym doktorantek Studium Doktoranckiego IF PAN: mgr inż. Joanny Rzemieniec oraz mgr Agnieszki Wnuk oraz doktoratką mgr Ewą Litwą
- **dr G. Kreiner** opiekował się praktykami wakacyjnymi studentów Oskara Lipińskiego i Alicji Cieślewicz z Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ
- **prof. M. Kubera** pełniła funkcję opiekuna naukowego w projekcie badawczym „Preludium” finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki, kierowanym przez mgr Katarzynę Curzytek
- **prof. M. Kubera** opiekowała się magistrantkami: Kingą Witana i Martą Gil oraz studentką Magdaleną Zapałą z Zakładu Mikrobiologii, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ
- **dr hab. M. Kubera** opiekowała się doktorantkami Studium Doktoranckiego IF PAN: mgr Weroniką Dudą oraz mgr Katarzyną Curzytek
- **dr R. Kurczab** był promotorem pomocniczym rozprawy doktorskiej mgr Sabiny Podlewskiej
- **dr K. Kuter** opiekowała się studentką III roku studiów I stopnia (kierunek Neurobiologia, Wydział BiNoZ UJ) Oktawią Lipiec w trakcie miesięcznego stażu laboratoryjnego
- **prof. W. Lasoń** opiekował się doktorantem Studium Doktoranckiego IF PAN mgr Jakubem Chwastkiem
- **dr hab. E. Lorenc-Koci** opiekowała się doktorantką IV roku Studium Doktoranckiego IF PAN mgr Kingą Kamińską
- **dr hab. M. Maćkowiak** opiekowała się doktorantem IV roku Studium Doktoranckiego IF PAN mgr Joachimem Latuszem
- **dr K. Michalska** była opiekunem praktyki wakacyjnej (05.09.2016–30.09.2016) studenta Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie – Mariusza Brzoskiego
- **dr hab. J. Mika, prof. IF PAN** opiekowała się doktorantkami: II roku Studium Doktoranckiego IF PAN mgr Klaudią Kwiatkowski i mgr Anną Piotrowską oraz doktorantkami IV roku Studium Doktoranckiego IF PAN mgr Magdaleną Żychowską i mgr Agnieszką Jurgą
- **prof. I. Nalepa** opiekowała się doktorantkami mgr Katarzyną Rafa-Zabłocką oraz mgr Moniką Jankowską
- **dr hab. A. Nikiforuk** opiekowała się doktorantami IV roku Studium Doktoranckiego IF PAN mgr Agnieszką Potasiewicz i mgr Dominikiem Rafa

- **dr A. Pałucha-Poniewiera** opiekowała się doktorantką Studium Doktoranckiego IF PAN mgr Karoliną Podkową
- **mgr A. Potasiewicz** opiekowała się praktyką studencką Katarzyny Zajdy i Diany Piotrowskiej, studentek II roku Neurobiologii UJ
- **prof. B. Przewłocka** jest opiekunem naukowym doktorantki IV roku Studium Doktoranckiego IF PAN mgr Joanny Starnowskiej-Sokół w Zakładzie Farmakologii Bólu IF PAN
- **prof. R. Przewłocki** opiekował się doktorantką Studium Doktoranckiego IF PAN mgr Klaudią Szklarczyk-Smolaną, która w listopadzie 2016 uzyskała tytuł doktora
- **prof. R. Przewłocki** opiekował się 8 magistrantami, studentami IV i V roku psychologii Instytutu Psychologii Stosowanej UJ (w tym 7 osób uzyskało tytuł magistra w roku 2016)
- **prof. R. Przewłocki** opiekował się stażystą Jaisone Kolenchery, doktorantem na Uniwersytecie Exeter w Wielkiej Brytanii
- **dr hab. J. Rodriguez Parkitna** opiekował się doktorantami Studium Doktoranckiego IF PAN: mgr Przemysławem Cieślakiem, mgr Kamilą Łopat i mgr Magdaleną Zygmunt
- **dr hab. Z. Rogóż** pełniła funkcję opiekuna naukowego w projekcie badawczym finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki, realizowanym przez osobę nieposiadającą stopnia naukowego doktora (mgr inż. Katarzynę Kamińską)
- **dr hab. Z. Rogóż** była promotorem pracy doktorskiej mgr inż. Katarzyny Kamińskiej „Ocena interakcji risperidonu z lekami przeciwdepresyjnymi w wybranych testach psychofarmakologicznych”, wykonanej w Zakładzie Farmakologii Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie
- **dr A. Roman** był promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim mgr Joanny Ślusarczyk zakończonym publiczną obroną w dniu 24.06.2016. Tytuł pracy: „Rola chemokin w neuroimmunologicznym podłożu depresji – badania w modelach doświadczalnych”
- **dr hab. R. Ryguła** opiekował się magisterium Michała Rychlika, studenta Neurobiologii UJ oraz magisterium Agaty Fijałkowskiej, studentki Neurobiologii UJ
- **dr hab. K. Starowicz-Bubak** jest opiekunem naukowym doktorantki IV roku Studium Doktoranckiego IF PAN mgr Natalii Małek w Pracowni Patofizjologii Bólu, Zakładu Farmakologii Bólu IF PAN
- **dr hab. K. Starowicz-Bubak** opiekowała się magistrantem Jakubem Mlostem z kierunku Neurobiologia, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, który wykonuje pracę magisterską w Pracowni Patofizjologii Bólu w Zakładzie Farmakologii Bólu IF PAN

- **dr M. Sowa-Kućma** opiekowała się doktorantkami mgr Pauliną Misztak oraz mgr inż. Patrycją Pańczyszyn-Trzewik, a także stażystką Elżbietą Pańczyszyn (lipiec 2016 r.)
- **dr B. Szewczyk** opiekowała się doktorantką mgr Anną Rafało oraz magistrantką Anną Radlicką
- **dr hab. K. Tokarski** opiekował się doktorantami Studium Doktoranckiego IF PAN: mgr Magdaleną Kusek, mgr Joanną Ewą Sową oraz mgr Marcinem Siwcem
- **dr hab. J. Wardas** opiekowała się doktorantką IV roku Studium Doktoranckiego IF PAN mgr inż. Barbarą Kosmowską
- **dr hab. J. Wardas** była promotorem rozprawy doktorskiej mgr Klemencji Berghausen-Maciejewskiej zatytułowanej „Przeciwdepresyjne działanie wybranych leków w doświadczalnym modelu przedklinicznej fazy choroby Parkinsona” wykonanej w Zakładzie Neuro-Psychofarmakologii (obrona rozprawy doktorskiej 6.09.2016; nadanie stopnia – Rada Naukowa IF PAN, 18.10.2016)
- **dr hab. J. Wardas** była opiekunem i promotorem pracy licencjackiej studentki III roku studiów I stopnia (kierunek Neurobiologia, wydział BiNoZ, Uniwersytet Jagielloński) Anny Ceglarek, która wykonywała pracę „Patofizjologia drżenia samoistnego (Essential Tremor) i drżenia parkinsonowskiego” w Zakładzie Neuro-Psychofarmakologii (obrona UJ Kraków 8.07.2016).
- **dr hab. J. Wierońska** opiekowała się doktorantami Studium Doktoranckiego IF PAN mgr Moniką Woźniak i mgr Pauliną Cieślik, a także stypendystką Fullbrighta Veroniką Kondev
- **dr hab. J. Wójcikowski** opiekował się doktorantkami Studiów Doktoranckich IF PAN mgr inż. Agnieszką Basińską-Ziobroń oraz mgr Joanną Sową i mgr Przemysławem Dankiem, zatrudnionym w ramach Grantu NCN (umowa o dzieło)
- **dr M. Zaniewska** oraz **prof. M. Filip** opiekowały się pracą magisterską Magdaleny Michalak, studentki II roku (studia II stopnia) kierunku Neurobiologia UJ na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi UJ
- **dr A. Zelek-Molik** opiekowała się częścią eksperymentalną pracy magisterskiej Kajetana Sawy, studenta kierunku biotechnologii Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ.

OPIEKA NAD STUDENTAMI

(prace magisterskie wykonane pod kierownictwem pracowników IF PAN)

- **prof. M. Dziedzicka-Wasylewska** była promotorem pracy magisterskiej studentki Anny Salerno-Kochan (Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ) „Rola zmian w ekspresji receptorów metabotropowych dla glutaminianu mGluR5 oraz dopaminowych D2 w powstawaniu deficytów poznawczych w zwierzęcym ketaminowym modelu schizofrenii”
- **prof. G. Hess** był opiekunem pracy magisterskiej Katarzyny Terejko (II rok neurobiologii II stopnia UJ) nt. „Zróżnicowanie charakterystyki elektrofizjologicznej neuronów DRN” oraz pracy magisterskiej Anny Tokarskiej (II rok neurobiologii II stopnia UJ) nt. „Wpływ stresu unieruchomienia na charakterystykę elektrofizjologiczną neuronów PVN”
- **prof. M. Kubera** była promotorem pracy magisterskiej Kingi Witana, studentki studiów stacjonarnych II stopnia kierunku Biochemia na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego „Wpływ imipraminy na migrację bakterii w organizmie szczurów na skutek działania stresu”. Obrona odbyła się 6.12.2016
- **dr hab. J. Mika, prof IF PAN** sprawowała opiekę jako promotor nad studentką III roku SUM (studia uzupełniające magisterskie) na kierunku Neurobiologia Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego Instytut Zoologii, Dominiką Piłat, która wykonywała pracę magisterską pt. „Wpływ modulacji aktywności interleukin z grupy IL-1 na procesy nocycyptywne w bólu neuropatycznym – badania behawioralne i biochemiczne” w Zakładzie Farmakologii Bólu IF PAN w Krakowie, obronioną z wynikiem bardzo dobrym w dniu 15 lipca 2016 roku
- **prof. I. Nalepa** była promotorem pracy magisterskiej studentki Weroniki Buczek (kierunek neurobiologia, Wydział Biologii i Nauk o Ziemi UJ) pt. „Transkryptomyczna ocena myszy transgenicznych pozbawionych czynnika transkrypcyjnego CREB w układzie serotoninowym i noradrenergicznym” której obrona odbyła się 2.09.2016 (praca wykonana w IF PAN)
- **prof. R. Przewłocki** opiekował się pracami magisterskimi wykonanymi w uczelniach macierzystych (na Wydziale Zarządzania i Komunikacji Społecznej UJ): Katarzyna Furman „Zasoby psychospołeczne a traumatyzacja zastępcza wśród pielęgniarek”, Magdalena Kornaś „Korelacje neuropsychologiczne zaburzeń funkcji wykonawczych z lękiem i depresją po udarze mózgu”, Maria Pyziak „Poczucie koherencji i satysfakcja z życia a depresyjność osób starszych w zależności od ich aktualnej sytuacji życiowej”, Karol Strzelczyk

„Stres traumatyczny i jego wpływ na jakość snu i natężenie objawów zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego u żołnierzy”, Marcelina Wierzbicka „Symptomy ADHD i korelaty osobowościowe u osób uzależnionych od alkoholu”

- **prof. R. Przewłocki** opiekował się pracami magisterskimi (studentów Wydziału Zarządzania i Komunikacji Społecznej UJ) wykonanymi w IF PAN: Łucja Kudła „Opioid and glucocorticoid regulation of conditioned fear response in mice – relevance to post-traumatic stress disorder”, Łucja Marut „Effects of glucocorticoid receptor stimulation on morphine intake in animal model of novelty seeking”
- **dr hab. R. Ryguła** był promotorem pracy magisterskiej Michała Rychlika pt. „Badanie wpływu ketaminy na giętkość poznawczą i wrażliwość na informacje zwrotne szczurów w teście probabilistycznego przeuczania”. Praca wykonana w IF PAN, obroniona w październiku 2016 r. na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi UJ
- **dr hab. K. Starowicz-Bubak** sprawowała opiekę nad pracą licencjacką studentki Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi na kierunku Neurobiologia Katarzyny Dudek pt. „Immunohistological localization of endocannabinoid system elements in dorsal root ganglia during development of osteoarthritis” wykonywaną w Laboratorium Patofizjologii Bólu Zakładu Farmakologii Bólu IF PAN w Krakowie i obronioną dnia 11 lipca 2016 r.

Prezentacje wyników badań na kongresach

Wykłady i referaty wygłoszone na konferencjach w kraju i za granicą

- **mgr J. Barut:** *Regulation of gene transcription in response to depressive-like behavior induced by morphine abstinence*, Neuronus, Kraków, 22–24.04.2016
- **mgr P.E. Cieślak:** *The role of glutamate receptor-dependent signaling in the dopamine system in reinforcement learning and adaptive decision-making*, 1st Conference „Current advances in experimental neuroscience – Neuronline project”, Kraków, 25.11.2016
- **prof. W.A. Daniel:** *Brain dopaminergic and noradrenergic systems as centers regulating liver cytochrome P450 in the rat*, Symposium EPHAR (European Pharmacology): Importance of Drug Metabolizing enzymes in Neuropsychiatry, Brno, Czech Republic, 15.09.2016
- **dr K. Głombik:** *Regulation of mitochondrial protein expression in the hippocampus by acute peripheral lipopolysaccharide administration- study in an animal model of depression*. 22nd Annual Meeting of the Society on Neuroimmune Pharmacology (SNIP), Kraków, 6–9.04.2016
- **dr K. Głombik:** *Imipramine attenuates mitochondrial disturbances in frontal cortex- study in animal model of depression*. 2nd Central European Biomedical Congress (CEBC) “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016
- **dr K. Głombik:** *The impact of maternal diabetes on apoptotic and inflammatory processes in the offspring brain*. XXX Ogólnopolskie Seminarium pt. „Mechanizmy służące utrzymaniu życia i regulacji fizjologicznych”, Kraków, 25.06.2016
- **dr D. Jantas:** *Neuroprotective activity of (bio)polyelectrolyte-coated nanocapsules containing curcumin*. 2nd Central European Biomedical Congress „From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016
- **dr D. Jantas:** *Human neuroblastoma SH-SY5Y cells – in vitro model to study neurodegeneration and neuroprotection in relation to Parkinson’s disease*. 12. Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego. Gdańsk, 6–8.09.2015 (informacja nieujęta w Raporcie 2015)

- **mgr A. Jurga:** *Udział receptorów Toll-podobnych (TLR) i purynergicznych (P2X4) w modulacji nocycepcji i efektywności opioidów – badania w szczurzym modelu bólu neuropatycznego*, IX Zjazd Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Gdańsk, 15–17.09.2016
- **dr hab. M. Kajta:** *Endocrine disruptors and their neurotoxic effects on developing brain*. The 13th International Symposium “Molecular basis of pathology and therapy in neurological disorders” and the 4th International Conference “Stem cells: therapeutic outlook for nervous system disorders”, Warszawa, 17–18.11.2016
- **mgr N. Kłeczek:** *Lignans from the aerial parts of *Lactuca orientalis**. Trends in Natural Product Research: A Young Scientists Meeting of PSE and IUN-G-PIB, Puławy, 30.05–02.06.2016
- **dr G. Kreiner:** *Systemy warunkowej/indukowanej ekspresji genów i ich praktyczne zastosowanie – czyli jak trafić mutacją tam, gdzie chcemy*. XXXIII Szkoła Zimowa Instytutu Farmakologii PAN, Kraków, 12–15.01.2016
- **dr G. Kreiner:** *Targeting nucleolus – a new approach in generating transgenic mouse models of neurodegenerative diseases and their exploitation to study possible neuroprotective therapies*. 13th Transgenic Technology Meeting, Praga (Czechy), 20–23.03.2016
- **dr G. Kreiner:** *Compensatory mechanisms as possible targets of pharmacotherapy in neurodegenerative diseases – study on transgenic models* – wykład na sesji „Potential therapeutic target suggested by animals models of brain diseases” w ramach 2nd Central European Biomedical Congress, Kraków, 15–18.06.2016
- **mgr K. Kwiatkowski:** *Wpływ antagonisty CCR2 na symptomy bólu neuropatycznego oraz efekty analgetyczne opioidów*, IX Zjazd Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Gdańsk, 15–17.09.2016
- **mgr K. Kwiatkowski:** *Maraviroc attenuates neuropathic pain and intensifies opioid effectiveness through modulation of endogenous ligands of CCR5*, The 24th International Medical Students’ Conference, Kraków, 14–16.04.2016
- **mgr K. Kwiatkowski:** *Ból neuropatyczny: etiologia, patomechanizm oraz implikacje kliniczne wynikające z badań podstawowych*. II Ogólnopolska Konferencja Naukowa „Zaburzenia neurorozwojowe – diagnoza, terapia, szanse i zagrożenia”, Szczecinek, 24.09.2016
- **mgr N. Małek:** *Characterization of chronic pain development in the animal model of osteoarthritis* 36th European Winter Conference on Brain Research & EBBS Winter Conference, Villars sur Ollon, Szwajcaria 5–12.03.2016
- **mgr N. Małek:** *Local administration of CB2 agonists for prevention and treatment of osteoarthritis (OA) – studies in MIA model of OA*, 26th Annual

- Symposium of the International Cannabinoid Research Society (ICRS), Bukowina Tatrzańska, 26.06–01.07.2016
- **dr. hab. J. Mika, prof. IF PAN:** *Importance of microglial activation in neuropathic pain*, 22nd Scientific Conference, Society on NeuroImmune Pharmacology (SNIP), Kraków, 6–9.04.2016. JM-8.04.2016
 - **dr. hab. J. Mika, prof. IF PAN:** *Pharmacological modulation of intracellular signaling pathways in microglia can attenuate neuropathic pain symptoms and enhance opioid effectiveness*, 2nd Central European Biomedical Congress (CEBC) “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016
 - **prof. G. Nowak:** *Cynk w terapii depresji. Mechanizmy działania*. 45. Zjazd Psychiatrów Polskich, Katowice, 16–18.06.2016
 - **prof. G. Nowak:** *Zinc, hyperforin and the role of glutamate system in their antidepressant activity*. 1-st International Conference on Pharmaceutical and Medical Sciences, Poprad, Slovakia, 22–24.07.2016
 - **mgr K. Pieron:** *Terpenoids and phenolics from the aerial parts of *Lactuca sativa* var. *angustana* cv. Grüner Stern*. Trends in Natural Product Research: A Young Scientists Meeting of PSE and IUNG-PIB, Puławy, 30.05–02.06.2016
 - **prof. A Pilc:** *The antipsychotic activity of mGlu receptor agents, focus on novel allosteric vs. / orthosteric agonists of mGlu4 receptors*. International Conference and expo on Industrial Pharmacy Dubai, 28–29.04.2016
 - **prof. A Pilc:** *The possible role of mGluR4 in drug addiction*. The 29th ECNP Congress, Vienna, 17–20.09.2016
 - **prof. A Pilc:** *On the antidepressant efficacy of metabotropic glutamate receptor ligands*. BIT's 14th Annual Congress of International Drug Discovery Science and Technology-South Korea, Seoul, 16–18.06.2016
 - **prof. A Pilc:** *Neurochemical and behavioral studies on the 5-HT_{1A}-dependent antipsychotic action of the mGlu₄ receptor agonist LSP4-2022*. International Conference on Pharmaceutical and Medical Sciences, Poprad, Slovakia, 22–24.07.2016
 - **prof. A Pilc:** *The antipsychotic like activity of mGlu receptor agents, focus on novel allosteric vs. / orthosteric agonists of mGlu4 receptors*. XVI Conference of Polish Histamine Research Society, Łódź, 27–29.10.2016
 - **mgr A. Piotrowska:** *Marawirok zmniejsza allodynię i hiperalgezę oraz podnosi efektywność opioidów w szczurzym modelu bólu neuropatycznego*, IX Zjazd Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Gdańsk, 15–17.09.2016
 - **prof. R. Przewłocki:** *Opioid regulated transcriptional network in the reward system*, Pain Mechanisms and Therapeutics Conference, Taormina, Włochy, 5–10.06.2016

- **dr hab. J. Rodriguez Parkitna:** *Myszy transgeniczne jako modele do badań w neurofarmakologii i neurobiologii*, XXXIII Szkoła Zimowa Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, 12–15.01.2016
- **dr hab. J. Rodriguez Parkitna:** *A probabilistic reversal task in group housed mice*, 1st Conference ‘Current advances in experimental neuroscience – Neuronline project’, Kraków, 25.11.2016
- **dr M. Rysz:** *Brain serotonin regulates the expression of liver cytochrome P450 via neuroendocrine pathways involving the paraventricular and arcuate nuclei of the hypothalamus*, (Session: Young Scientist Presentation), podczas 2nd Central European Biomedical Congress “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016
- **mgr U. Skupio:** *Astrocytic glucocorticoid receptors modulate stress-related behaviors in mice*, ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology, Nicea, Francja, 17–20.03.2016
- **mgr U. Skupio:** *Silencing of the glucocorticoid receptor in astrocytes regulates stress-associated behavior in mice*, 29th ECNP Congress, Wiedeń, Austria, 17–20.09.2016
- **dr hab. K. Starowicz-Bubak:** *Molecular basis of OA to guide the identification of new therapeutic targets*, 2nd Central European Biomedical Congress (CEBC) “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016
- **dr J. Ślusarczyk:** *The comparison of the effects of polydatin and nanocapsules containing polydatin in hippocampal organotypic cultures treated with lipopolysaccharide*. 2nd Central European Biomedical Congress (CEBC) “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016
- **dr A. Zelek-Molik:** *Molecular adaptations of signaling pathways in animal models of addiction* – wykład na sesji „Potential therapeutic target suggested by animals models of brain diseases” w ramach 2nd Central European Biomedical Congress, Kraków, 15–18.06.2016
- **mgr M. Żychowska:** *The influence of BoNT/A administration on IL-1 family members in rat neuropathic pain model – in vivo and in vitro evidences*, 2nd Central European Biomedical Congress (CEBC) “From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016
- **mgr M. Żychowska:** *Przeciwbólowe efekty toksyny botulinowej A w szczurzym modelu bólu neuropatycznego*, IX Zjazd Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Gdańsk, 15–17.09.2016

Wykłady i referaty

wygłoszone za granicą na zaproszenie instytucji naukowych

Wykłady niebędące referatami czy wykładami w trakcie konferencji i nienależące do działalności dydaktycznej:

- **dr K. Kuter:** *Role of astrocytes and energy metabolism in early Parkinson's disease*, wykład na zaproszenie Technische Universität Darmstadt Clemens-Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie Darmstadt, Niemcy, 9.02.2016
- **dr hab. K. Starowicz-Bubak:** *Treatment or prevention: new approaches in knee osteoarthritis*, wykład na zaproszenie Prof. Stevena McMahona w King's College London, Wolfson Centre for Age-Related Diseases, 15–17.11.2016
- **dr M. Zaniewska:** *Preclinical studies on alcohol use disorder – the effects of adenosine (A)_{2A} receptor overexpression* referat na zaproszenie wygłoszony na zjeździe AG Bader retreat 2016 organizowanym przez Centrum Medycyny Molekularnej im. Max-Delbrücka (MDC), Strausberg koło Berlina, Niemcy, 10–12.03.2016

Udział pracowników w różnych formach kształcenia podoktorskiego w instytucjach zagranicznych

- **dr K. Głombik** przebywała na miesięcznym stażu badawczym w laboratorium w Institute for Research in Biomedicine w Barcelonie w dniach 19.09–14.10.2016 w celu zapoznania się z nowoczesnymi technikami badawczymi służącymi do oceny funkcji mitochondriów
- **dr K. Kuter** otrzymała stypendium naukowego MNiSW MOBILNOŚĆ PLUS na wyjazd do Darmstadt Technische Universität, Niemcy. Pobyt: od stycznia do kwietnia 2016. Temat „Rola ochronna astrocytów w procesie degeneracji neuronów układu dopaminergicznego oraz w procesie funkcjonalnej kompensacji tego uszkodzenia. Badania funkcji i składu mitochondrialnych superkompleksów łańcucha oddechowego w zwierzęcych modelach wczesnej choroby Parkinsona.”
- **dr M. Sowa-Kućma** przebywała w Department of Neurobiology Research, University of Southern Denmark, (Eirikur Benediktz group, Odense, Dania) w dniach 21.06–1.07.2016 r. na stażu naukowym w ramach IBRO/FENS Young Investigator Training Programme (YITP) 2016 – „Study of protein-protein interactions in the central nervous system in health and disease”
- **dr B. Szewczyk** przebywała w Institute for Anatomy and Cell Biology, Ulm University, Niemcy w dniach 15–21.02.2016r. w celu zapoznania się z metodą oznaczania poziomu Zn wewnątrzkomórkowego

Popularyzacja wiedzy

- **prof. K. Gołembowska** udzieliła wywiadu „The Dark Side of Designer Drugs”. Rozmowę prowadziła dr Agnieszka Kloch. Magazyn Polskiej Akademii Nauk „Academia”
- **mgr J. Jastrzębska** wygłosiła doniesienie, „Zwierzęcy model współwystępowania depresji i uzależnienia od kokainy”, PANel Wiedzy, Kraków, 25.04.2016
- **mgr N. Małek** wygłosiła wykład „Zioło, które leczy ból. Po co nam układ endokannabinoidowy?” w ramach programu PANel Wiedzy, Kraków, kwiecień 2016
- **mgr N. Małek** udzieliła wywiadu dla portalu polki.pl, opisując prowadzone przez siebie badania i ścieżkę kariery naukowej pt. „Polki też odnoszą sukcesy w medycynie! A do tego łączą karierę z życiem prywatnym!”, listopad 2016
- <http://polki.pl/praca-i-finanse/praca,polki-w-nauce,10419725,artykul.html>
- **mgr N. Małek** udzieliła wywiadu dla portalu nauka.pap.pl. pt. „Każdy wytwarza przeciwbólowe „narkotyki””, 21.01.2016
- **mgr N. Małek** udzieliła wywiadu dla rozgłośni TOK FM w audycji „Przedpołudnie radia TOK FM”, luty 2016; <http://audycje.tokfm.pl/odcinek/Przeciwbolowe-narkotyki-w-naszym-ciele-Rozmowa-z-Natalia-Malek/33978>
- **dr hab. J. Mika, prof. IF PAN** wygłosiła wykład „Komórki glejowe a ból neuropatyczny”, Krakowska Wyższa Szkoła Promocji Zdrowia, Studenckie Koło Naukowe, Kraków, 18.11.2016
- **dr hab. A. Nikiforuk** wygłosiła wykład podczas Tygodnia Mózgu 2016: „Od laboratorium do kliniki: ocena funkcji poznawczych w modelach zwierzęcych”. 18.03.2016; (treść opublikowana w czasopiśmie popularnonaukowym Wszechświat 2016, 117, 1–3: 32–37)
- **prof. P. Popik** doniesienie w mediach „The Wall Street Journal” <http://www.wsj.com/articles/for-rats-a-good-tickling-can-change-the-world-1468530323>
- **dr hab. J. Rodriguez Parkitna** udzielił wywiadu „Zakłócenia w pracy neuronów dopaminowych mogą prowadzić do depresji” opublikowanego w formie artykułu w dn. 12.12.2016 przez serwis „PAP Nauka w Polsce”

- **dr hab. R. Ryguła** udzielił wywiadu „Szczurzy pesymiści pomagają zrozumieć depresję” rozmowa opublikowana w serwisie Nauka w Polsce, PAP, 1.09.2016 <http://naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news,410967,szczurzy-pesymisci-pomagaja-zrozumiec-depresje.html>
- **dr A. Sadakierska-Chudy** wygłosiła wykład na zaproszenie Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego „Czy można przeciwstawić się genom?”, VII Konferencja Żywność, Zdrowie i Choroby, Wrocław, 26.11.2016
- **dr hab. K. Starowicz-Bubak** udzieliła wywiadu dla Med. Express na temat „Ból przewlekły trudny do leczenia. Czy pomogą konopie indyjskie?”, styczeń 2016 <http://www.medexpress.pl/lekarz/bol-przewlekly-trudny-do-leczenia-czy-pomoze-konopia-indyjska/62778/>
- **dr hab. K. Starowicz-Bubak** udzieliła wywiadu w Radio Kraków w audycji „Pracują na Nobla”. Rozmowa dotyczyła proponowanych nowych metod leczenia zwyrodnienia stawów, październik 2016 <http://www.radiokrakow.pl/audycje/pracuja-na-nobla/spektakularne-odkrycia-krakowskich-naukowcow-odslaniaja-kolejne-tajemnice-funkcjonowania-ludzkiego-ciala/1?preview=c56ac186f11d6dcaf1102c6e32cf/>
- **Prof. J. Vetulani**
Wykłady publiczne, wykłady na Uniwersytecie III wieku i pokrewne:
 - Rola sztuki w rozwoju człowieka. Fundacja Fragile. Śródmiejski Ośrodek Kultury. Kraków, 14.01.2016
 - Czy mózg można i należy usprawniać? Krakowska Izba Adwokacka, Kraków, 23.02.2016
 - Mózg kobiety – mózg mężczyzny: równe, ale różne. III Małopolski Kongres Kobiet, Kraków, 27.02.2016
 - Dlaczego myślimy i jak mózg prowadzi nas na manowce? „Tydzień Mózgu”, Młoda Farmacja, Łódź, 14.03.2016
 - Dlaczego myślimy i czasami myślimy inaczej? „Tydzień Mózgu”, WSB Bydgoszcz 15.03.2016
 - Jak żyć długo, mądrze i szczęśliwie? Refleksje neurobiologa „Tydzień Mózgu”, Uniwersytet SWPS Katowice, 17.03.2016
 - Mózg kobiety – mózg mężczyzny. De Revolutionibus, Kraków, 22.03.2016
 - Znaczenie życia intymnego dla seniorów. Uniwersytet Trzeciego Wieku, Mogilany, 29.03.2016
 - Kiedy uczucia kłócą się z rozsądkiem; zachowania społecznie korzystne, nieakceptowalne w naszej kulturze: eugenika, eutanazja, poligamia. Salon Profesora Dudka. Wrocław, 1.04.2016
 - Neurobiologia agresji – Rola słowa i dźwięku. Languages and emotions. Międzynarodowe Centrum Kongresowe Katowice, 4.04.2016

- Cywilizacja a starzenie. Uniwersytet Trzeciego Wieku Słupsk, 11.04.2016
- Trauma dziecięca a rozwój mózgu. WSFT Warszawa, 23.04.2016
- Neurobiologia moralności. WSD Kalisz, 25.04.2016
- Mózg a jelita: zadziwiające interakcje. Wykłady otwarte MWS im. J. Dietla, Kraków, 19.05.2016
- Neurobiologia zjawisk dotyczących śmierci. Alternatywny Festiwal, *Zdrowie-Rozwój-Wiedza*. Nowohuckie Centrum Kultury. Kraków, 28–29.05.2016
- Mózg nastolatka, jak go usprawnić? Wyższa Szkoła Bankowa. Bydgoszcz, 31.05.2016
- Strach w konopiach. Centrum Kultury Żydowskiej. Kraków, 6.06.2016
- Uzależnienia od substancji. Wykłady otwarte MWS im. J. Dietla, Kraków, 12.06.2016
- Inteligencja zdrowotna. Akademia Kontroli Zakażeń Szpitalnych Kraków, 15.06.2016
- Czy jesteśmy bardziej agresywni? 45 Zjazd Psychiatrów Polskich Katowice, 16–18.06.2016
- Mózg a jelita: zadziwiające interakcje. Wykłady otwarte MWS im. J. Dietla, Kraków, 19.06.2016
- Medyczna Marihuana: Nie taki diabeł straszny, jak go malują. “Konopie – uprawa, przetwórstwo, wielokierunkowe wykorzystanie i potencjał medyczny. Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich w Poznaniu. Warszawa, 19.09.2016
- Dwudziestolecie odkrycia neuronów lustrzanych i jego znaczenie dla rozumienia autyzmu. 15 lat Effathy. Kraków, 30.09.2016
- Zjawiska korzystne dla gatunku, ale podejrzane etycznie: Eugenika, eutanazja, poligamia. XXII Bieszczadzkie Dni Psychiatryczne Arłamów, 8.10.2016
- Jak żyć długo, mądrze i szczęśliwie? Refleksje neurobiologa Jagielloński Uniwersytet Trzeciego Wieku. Kraków, 11.10.2016
- Medycyna chińska – Medycyna Zachodnia. TCM Congress Kraków, 15.10.2016
- Marihuana medyczna i rekreacyjna. Wykłady otwarte MWS im. J. Dietla, Kraków, 15.10.2016
- Trauma dziecięca a rozwój mózgu. “Mechanizmy krzywdzenia dzieci” Wrocław, 17.10.2016
- Neurobiologia regionalizmu – wysnienie i tworzenie małych ojczyzn. II Kongres Kultury Regionów. Nowy Sącz, 18.10.2016

- Fascynujące teorie neuropsychiatryczne, które niesłusznie zapomnieliśmy. X Jubileuszowa Konferencja Neuropsychiatrii “Między psychiatrią i neurobiologią: Wspólna diagnoza i wspólne leczenie” Warszawa, 21–22.10.2016
- Kształtowanie młodego mózgu. III Kongres Edukacja a rozwój. Warszawa, 27–28.10.2016
- Mózg a sztuka. Krakowski Oddział PAN Kraków, 8.11.2016
- Strach i lęk – perspektywa neurobiologiczna. WSFT Warszawa, 20.11.2016
- Sztuka a rozwój mózgu. Małopolski Ogród Sztuki Kraków, 19.11.2016
- Mózg człowieka w kontekście ewolucji Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2016 Update. Poznań, 25–26.11.2016
- Sztuka ucłowiecza mózg. Towarzystwo Muzyczne Opole, 3.12.2016
- Cukrzyca a mózg. Jubileuszowa Konferencja Naukowa z okazji XX-lecia Łódzkiej Szkoły Diabetologii. Łódź, 7.12.2016
- Debata o legalizacji marihuany. Wydział Prawa UJ. Kraków, 9.12.2016
- Jak działa mózg. Wykład dla managerów Polpharmy. Iława, 14.12.2016
- Lecznicze działanie marihuany. WSFT Warszawa, 17.12.2016
- Mydlenie oczu – na marginesie nowej wystawy w Muzeum Fotografii w Krakowie. Kino Mikro, 18.12.2016
- Neuroteologia – problemy porozumienia. Centrum Kultury Żydowskiej, Kraków, 19.12.2016

Wywiady:

- Vetulani J. Ewolucja duszy. Rozmawia Jerzy Ziemacki, Focus Ekstra, 2016, 1, 2–6
- Vetulani J. Rozmowa z Markiem Różańskim Integracja jest dobra dla mózgu <http://www.niepelnosprawni.pl/ledge/x/304036;jsessionid=78A-10F3DE660A9E100D72B0E1B4EB3B6>
- Vetulani J. O życiu długim, szczęśliwym i mądrym. Rozmowa z Mariannem Nowym PAUza 2016, 324, 5
- Strzelczyk G. Vetulani J. Ora et labora. Znak 2016
- Strzelczyk G. Vetulani J. Przyszłość religii. Znak 2016
- Strzelczyk G. Vetulani J. Nadzieja. Znak 2016
- Vetulani J. Dlaczego nie umiemy żyć bez alkoholu. Rozmowa z Agnieszką Fedorczyk Wprost 2016 <https://www.wprost.pl/tygodnik/10007667/Dlaczego-nie-umiemy-zyc-bez-alkoholu.html>
- Vetulani J. Gdyby działał – zniknąłby negatywnie. Rozmowa z Agnieszką Fedorczyk. Naród 2016
- Vetulani J Piękno Neurobiologii. Rozmawia Wiola Wrzesińska, Osobowość i Sukces 2016

- **dr. A. Zelek-Molik:** Jak ujarzmić stres w codziennych zmaganiach. Lekcja dla uczniów klasy II Gimnazjum Ogólnokształcącej Szkoły Muzycznej II stopnia im. M. Karłowicza, Kraków, 19.05.2016 (45 minut)

Działalność wydawnicza

Pracownicy Instytutu Farmakologii PAN uczestniczą w procesie wydawniczym czasopisma popularno-naukowego *Wszechświat*:

- **prof. Maria Śmiałowska** jest Redaktorem Naczelnym,
- **prof. Irena Nalepa** jest Przewodniczącą Rady Redakcyjnej
- **prof. Jerzy Vetulani** pełni funkcję z-cy Przewodniczącej Rady Redakcyjnej czasopisma.

Współpraca z zagranicą

WYJAZDY ZAGRANICZNE PRACOWNIKÓW IF PAN

Pobyty długoterminowe (ponad 3 miesiące) w 2016 roku

- **mgr N. Małek** przebywała w dniach 01.07–31.12.2016 w Wolfson's Centre of Age Diseases King's College (Anglia, Londyn). Pobyt naukowo-badawczy

Kontynuacja wyjazdów z lat poprzednich

- **dr P. Chmielarz** przebywa od dnia 01.10.2015 do 30.09.2017 na University of Helsinki, Institute of Biotechnology, Mart Saarma Laboratory, Andrii Domansky Research Team (Helsinki, Finlandia). Pobyt naukowo-badawczy
- **dr K. Kuter** przebywała od dnia 01.10.2015 do 31.03.2016 na Darmstadt University of Technology, Institute of Biochemistry (Darmstadt, Niemcy). Pobyt naukowo-badawczy
- **mgr S. Podlewska** przebywała od dnia 02.11.2015 do 01.03.2016 na Wolnym Uniwersytecie w Amsterdamie, Wydział Chemii i Nauk Farmaceutycznych (Amsterdam, Holandia). Pobyt naukowo-badawczy

Pobyty krótkoterminowe (do 3 miesięcy)

- **prof. R. Przewłocki** przebywał w dniach 07.01–08.01.2016 na spotkaniu NeuroPain Meeting – Institute of Molecular Psychiatry, University Hospital, (Bonn, Niemcy). Pobyt konsultacyjny
- **dr P. Brański, dr G. Burnat, dr B. Chruścicka** przebywali w dniach 08.01–14.01.2016 na Uniwersytecie w Tromso (Tromso, Norwegia). Pobyt naukowo-badawczy
- **dr B. Szewczyk** przebywała w dniach 15.02–22.02.2016 na Uniwersytecie w Ulm, Institute of Anatomy and Cell Biology (Ulm, Niemcy). Pobyt naukowo-badawczy
- **mgr K. Rataj** przebywał w dniach 22.02–04.03.2016 na Węgierskiej Akademii Nauk (Budapeszt, Węgry). Pobyt naukowo-badawczy

- **dr M. Zaniewska** przebywała w dniach 09.03–13.03.2016 w Max Delbruck Center of Molecular Medicine (Strausberg, Niemcy). Pobyt naukowo-badawczy
- **mgr Ł. Szumiec** przebywał w dniach 25.04–04.05.2016 na Uniwersytecie w Zurichu, Division of Neurofunctional Anatomy, Institute of Anatomy (Zurich, Szwajcaria). Pobyt naukowo-badawczy
- **mgr S. Mordalski** przebywał w dniach 24.05–27.05.2016 na Uniwersytecie w Kopenhadze, (Kopenhaga, Dania). Pobyt naukowo-badawczy
- **dr hab. A. Nikiforuk, prof. P. Popik** przebywali w dniach 02.06–04.06.2016 na spotkaniu ERA-NET RESPOND (Berlin, Niemcy). Pobyt konsultacyjny
- **mgr A. Bargieła, dr W. Bilecki, prof. R. Przewłocki** przebywali w dniach 19.06–22.06.2016 na spotkaniu Neuro Pain Annual General Meeting (Barcelona, Hiszpania). Pobyt konsultacyjny
- **mgr J. Sowa, dr M. Sowa-Kućma** przebywały w dniach 21.06–01.07.2016 na Young Investigator Training Programme (Kopenhaga, Dania). Pobyt naukowo-badawczy
- **dr hab. J. Wierońska** przebywała w dniach 08.07–15.08.2016 w Vanderbilt Center for Neurosciences Drug Discovery at Molecular Pharmacology Department (Nashville, USA). Pobyt naukowo-badawczy
- **dr K. Głombik** przebywała w dniach 17.09–16.10.2016 w Institute for Research in Biomedicine (Barcelona, Hiszpania). Pobyt naukowo-badawczy
- **mgr K. Chamera** przebywała w dniach 24.10–04.11.2016 na ECNP Research Internship 2016 (Kopenhaga, Dania). Pobyt naukowo-badawczy
- **mgr K. Rataj** przebywał w dniach 31.10–30.11.2016 na Węgierskiej Akademii Nauk (Budapeszt, Węgry). Pobyt naukowo-badawczy
- **mgr K. Chamera, dr J. Ślusarczyk** przebywały w dniach 27.11–10.12.2016 na CAJAL-ISON Course (Bordeaux, Francja). Pobyt naukowo-badawczy
- **prof. I. Nalepa, dr A. Zelek-Molik** przebywały w dniach 01.12–10.12.2016 w Istituto di Biologia Cellulare e Neurobiologia CNR (Rzym, Włochy). Pobyt naukowo-badawczy

Uczestnictwo w międzynarodowych imprezach naukowych

- Konferencja Symposium "Individualisierte Suchtmedizin-Suchtmittel und Suchtentwicklung im Biopsychosozialen System", 04.03–05.03.2016 (Goettingen, Niemcy) – uczestniczył dr hab. R. Ryguła
- Konferencja The 36th European Winter Conference on Brain Research, 05.03–12.03.2016 (Villar du Ollon, Szwajcaria) – uczestniczyła mgr N. Małek
- Konferencja ECNP Workshop, 17.03–20.03.2016 (Nicea, Francja) – uczestniczyły: mgr I. Majcher-Maślanka, mgr K. Noworyta-Sokołowska, mgr U. Skupio, mgr A. Solarz

- Konferencja 13th Transgenic Technology Meeting, 20.03–23.03.2016 (Czechy, Praga) – uczestniczył dr G. Kreiner
- Konferencja 5th Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, 02.04–06.04.2016 (Florencja, Włochy) – uczestniczyli: mgr P. Cieślak, dr hab. A. Nikiforuk, mgr A. Potasiewicz, mgr M. Woźniak
- Konferencja GLISTEN Erlangen, 06.04–08.04.2016 (Erlangen, Niemcy) – uczestniczyli: prof. A. Bojarski, mgr S. Mordalski, mgr S. Podlewska, mgr K. Rataj, mgr G. Satała
- Konferencja 25th European Stroke Conference, 13.04–15.04.2016 (Wenecja, Włochy) – uczestniczyła mgr J. Rzemieniec
- Konferencja The 23rd International Conference on Comparative Cognition, 13.04–16.04.2016 (Melbourne, Florida, USA) – uczestniczył dr hab. R. Ryguła
- Konferencja International Conference and Expo on Industrial Pharmacy, 28.04–29.04.2016 (Dubai, Zjednoczone Emiraty Arabskie) uczestniczył prof. A. Pilc
- Konferencja 33rd Camerino-Cyprus Symposium ”Receptor Chemistry: Reality and Vision”, 15.05–19.05 2016 (Camerino, Włochy) – uczestniczyli: mgr K. Kaczorowska, dr A. Stankiewicz
- Konferencja Animal and human Emotions, 17.05–22.05.2016 (Erice, Włochy) – uczestniczył dr hab. R. Ryguła
- Konferencja Spolocnost Slovenskych Archivarov, 23.05–26.05.2016 (Tatrzańska Łomnica, Słowacja) – uczestniczyła dr A. Krzemińska
- Konferencja Cellular Immunology in the Central Nervous System and its Brain Diseases FENS national Course, Doctoral Program Brain and Mind, 23.05–27.05.2016 (Helsinki, Finland) – uczestniczyła mgr J. Ślusarczyk
- Konferencja The Brain Forum 2016, 26.05–27.05.2016 (Szwajcaria, Lozanna) – uczestniczyli: dr J. Kuśmierczyk, prof. I. Nalepa, dr A. Zelek-Molik
- Konferencja 7th ISN Neurochemistry Conference on Synaptic Function and Dysfunction in Brain Diseases, 01.06–04.06.2016 (Coimbra, Portugalia) – uczestniczyli: prof. K. Gołombiowska, mgr K. Kamińska
- Konferencja Pain Mechanisms and Therapeutics Conference, 5.06–10.06.2016 (Taormina, Włochy) – uczestniczył prof. R. Przewłocki
- Konferencja The European Pain School, Pain: Neurons, Gender and Society, 05.06–12.06.2016 (Siena, Włochy) – uczestniczyła mgr A. Jurga
- Konferencja The 2nd international Symposium on Halogen Bonding (ISXB-2), 06.06–10.06.2016 (Göteborg, Szwecja) – uczestniczył dr R. Kurczab
- Konferencja The 11th International ISSX Meeting 12.06–16.06.2016, BEXCO (Busan, Korea Płd.) – uczestniczyła dr M. Kot

- Konferencja 14th Annual, Congress of International Drug Discovery Science and Technology (IDDST-South Korea 2016), 16.06–18.06.2016 (Geyonggi, Korea Płd.) – uczestniczył prof. A. Pilc
- Konferencja 20th International Congress of Parkinson's disease, 19.06–23.06.2016 (Berlin, Niemcy) – uczestniczyła dr A. Wąsik
- Konferencja IV International Conference on Novel Psychoactive Substances, 30.06–31.06.2016 (Budapeszt, Węgry) – uczestniczyły: prof. K. Gołembiewska, mgr K. Kamińska
- Konferencja 10 FENS Forum of Neuroscience, 02.07–06.07.2016 (Kopenhaga, Dania) – uczestniczyli: prof. A. Basta-Kaim, mgr K. Chamera, mgr J. Detka, dr D. Jantas, mgr A. Jurga, mgr K. Kamińska, dr M. Leśkiewicz, dr hab. E. Lorenc-Koci, dr hab. M. Maćkowiak, mgr P. Pańczyszyn-Trzewik, mgr A. Piotrowska, mgr A. Rafało, dr hab. Z. Rogóż, dr E. Rojewska, mgr J. Sowa, dr M. Sowa-Kućma, mgr J. Starnowska-Sokół, dr B. Szewczyk, mgr J. Ślusarczyk
- Konferencja The Association of Hungarian Archivists, „Annual Congress Of the Association of Hungarian Archivists”, 10.07–13.07.2016 (Győr, Węgry) – uczestniczyła dr A. Krzemińska
- Konferencja The 22th International Round Table on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 18.07–22.07.2016 (Paryż, Francja) – uczestniczył mgr D. Warszycki
- Konferencja The 1st International Conference on Pharmaceutical and Medical Sciences, 22.07–24.07.2016 (Poprad, Słowacja) – uczestniczyli: prof. G. Nowak, prof. A. Pilc, dr B. Szewczyk
- Konferencja Society for Neuroeconomics, 28.08–30.08.2016 (Berlin, Niemcy) – uczestniczył mgr P. Cieślak
- Konferencja XXIV EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry 28.08 – 01.09.2016 oraz 3rd EFMC Young Medicinal Chemist Symposium 01.09–02.09.2016 (Manchester, Anglia) – uczestniczyli: dr A. Hogen-dorf, dr J. Staroń, dr R. Bugno
- Konferencja The 36th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2016), 28.08–02.09.2016, (Florencja, Włochy) – uczestniczyła mgr A. Wnuk
- Konferencja The 12th EFIS-EJI Tatra Immunology Conference, 03.09–07.09.2016 (Strbskie Pleso, Słowacja) – uczestniczyły: mgr K. Curzytek, dr K. Głombik
- Konferencja Dopamine 2016, 05.09–08.09.2016 (Wiedeń, Austria) – uczestniczyli: mgr P. Cieślak mgr M. Dubiel, dr A. Faron-Górecka, mgr P. Gruca, mgr B. Kosmowska, dr M. Kuśmider, dr hab. J. Rodriguez Parkitna, dr W. Solecki, dr K. Wydra

- Konferencja EPHAR Symposium: Importance of drug metabolizing enzymes in neuropsychiatry, 15.09.2016 (Brno, Czechy) – uczestniczyła prof. W. Daniel
- Konferencja The 29th ECNP Congress-Vienna, 17.09–20.09.2016 (Wiedeń, Austria) – uczestniczyli: mgr J. Barut, dr E. Bromek, prof. W. Daniel, mgr P. Gruca, dr A. Haduch, mgr P. Misztak, dr hab. A. Pałucha-Poniewiera, mgr P. Pańczyszyn-Trzewik, prof. M. Papp, prof. A. Pilc, mgr J. Rzemieniec, mgr U. Skupio, dr M. Sowa-Kućma, mgr J. Ślusarczyk, mgr Ł. Szumiec, dr M. Rysz, prof. K. Wędzony, dr hab. J. Wierońska, dr hab. J. Wójcikowski, mgr A. Wnuk, mgr M. Zygmunt
- Konferencja Cell Symposium: 100 Years of Phagocytes, 19.09–22.09.2016 (Sycylia, Włochy) – uczestniczyli: prof. A. Basta-Kaim, prof. B. Budziszewska
- Konferencja GLISTEN Prague 2016 Conference, 26.09–27.09.2016 (Praga, Czechy) – uczestniczyli: prof. A. Bojarski, mgr S. Mordalski, mgr K. Rataj, mgr D. Warszycki
- Konferencja The 16th World Congress on Pain International Association for the Study on Pain, 26.09–30.09.2016 (Yokohama, Japonia) – uczestniczyli: mgr N. Małek, dr hab. K. Starowicz-Bubak
- Konferencja The 19th International Congress on In Vitro Toxicology ESTIV 2016, 17.10–20.10.2016 (Juan-les-Pins, Francja) – uczestniczyła mgr A. Wnuk
- Konferencja Translational Neuroscience and Mental Disorders, 04.11–09.11.2016 (Erice, Włochy) – uczestniczyli: mgr R. Drozd, dr T. Kos, mgr M. Krawczyk, mgr A. Potasiewicz, mgr M. Rychlik
- Konferencja Neuroscience 2016, 12.11–16.11.2016 (San Diego, USA) – uczestniczyli: dr G. Kreiner, dr B. Pochwat, prof. R. Przewłocki, mgr U. Skupio, dr B. Szewczyk, mgr D. Żurawek
- Konferencja Annual One-Day meeting on Medicinal Chemistry of SRC & KVCV, 18.11.2016 (Mont-Saint-Guibert, Belgia) – uczestniczył dr A. Hogendorf
- Konferencja Australasian Neuroscience Society 36th Annual Scientific Meeting, 04.12–07.12.2016 (Hobart, Tasmania) – uczestniczyła dr hab. J. Wierońska
- Konferencja The 2nd International Conference: Central Nervous System Disorders and Therapeutics, 05.12–07.12.2016 (Dubai, Zjednoczone Emiraty Arabskie) – uczestniczyli: prof. A. Basta-Kaim, prof. B. Budziszewska
- Konferencja The 16th International Forum on Mood and Anxiety Disorders, 08.12–10.12.2016, (Rzym, Włochy) – uczestniczyli: mgr P. Misztak, dr M. Sowa-Kućma, dr K. Stachowicz
- Spotkanie British Pharmacological Society, 11.12–14.12.2016, (Londyn, Wielka Brytania) – uczestniczyła: dr hab. K. Starowicz-Bubak

ZAGRANICZNI GOŚCIE

W 2016 roku Instytut odwiedzili:

- **prof. Kjell Fuxe** (Karolinska Institutet; Sztokholm, Szwecja) przebywał w Instytucie 28.01–30.01.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu oraz konsultacje naukowe
- **prof. Robert Pawlak** (University of Exeter Medical School; Exeter, Wielka Brytania) przebywał w Instytucie 28.01–31.01.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu oraz konsultacje naukowe
- **prof. Martha E. Sommer** (Uniwersytet Medyczny; Berlin, Niemcy) przebywała w Instytucie 31.01–03.02.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu oraz konsultacje naukowe
- **prof. Mart Saarma** (University of Helsinki; Helsinki, Finlandia) przebywał w Instytucie 02.03–05.03.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu oraz konsultacje naukowe
- **prof. Marian Joëls** (University Medical Center; Utrecht, Holandia) przebywała w Instytucie 13.03–15.03.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu oraz konsultacje naukowe
- **prof. Nuno Sousa** (School of Health Sciences, University of Minho; Braga, Portugalia) przebywał w Instytucie 02.04–05.04.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu oraz konsultacje naukowe
- **prof. Jun Zhu** (University of South Carolina, South Carolina, USA) przebywał w Instytucie 04.04–05.04.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu oraz konsultacje naukowe
- **dr Raquel Silva** (University of Porto; Porto, Portugalia) przebywała w Instytucie 06.06–25.06.2016. Cel wizyty: naukowo-badawczy
- **prof. David E. Gloriam** (University of Copenhagen, Department of Drug Design and Pharmacology; Kopenhaga, Dania) przebywał w Instytucie 15.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu oraz konsultacje naukowe
- **prof. Peter Kolb** (University of Marburg; Marburg, Niemcy) przebywał w Instytucie 15.06–19.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu oraz konsultacje naukowe
- **prof. Gyorgy Keseru** (Hungarian Academy of Sciences; Budapeszt, Węgry) przebywał w Instytucie 16.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu oraz konsultacje naukowe
- **dr Piotr Chmielarz** (University of Helsinki; Helsinki, Finlandia) przebywał w Instytucie 12.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu oraz udział w konferencji CEBC

- **dr Andrii Domanskyi** (University of Helsinki; Helsinki, Finlandia) przebywał w Instytucie 13.06–19.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu oraz udział w konferencji CEBC
- **dr Mikko Airaavara** (University of Helsinki; Helsinki, Finlandia) przebywał w Instytucie 14.06–19.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu oraz udział w konferencji CEBC
- **ph.D. Kaplana Merchant** (Trans Thera Consulting Co, USA) przebywała w Instytucie i na konferencji CEBC w dniach 13.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu oraz konsultacje naukowe
- **prof. Vincenzo Cestari** (Sapienza University; Rzym, Włochy) przebywał w Instytucie 14.06–19.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu oraz udział w konferencji CEBC
- **dr Enza Lacivita** (Uniwersytet w Bari; Włochy) przebywała w Instytucie 15.06–18.06.2016. Cel wizyty: konsultacje naukowe
- **prof. Marcello Leopoldo** (Uniwersytet w Bari; Włochy) przebywał w Instytucie 15.06–18.06.2016. Cel wizyty: konsultacje naukowe
- **prof. Henning Ulrich** (Uniwersytet San Paulo, Brazylia) przebywał w Instytucie w dniach 15.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **dr hab. Anna Wójcicka** (Uniwersytet Medyczny Warszawa, Polska) przebywała w Instytucie w dniach 15.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Urszula Wojda** (Instytut im. Nenckiego Warszawa, Polska) przebywała w Instytucie w dniach 15.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Yang Teng** (Harvard Medical School, USA) przebywał w Instytucie w dniach 14.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **M.D. Masami Taniguchi** (Sagamihara National Hospital, Japonia) przebywał w Instytucie w dniach 15.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Umberto Spampinato** (Bordeaux University, Francja) przebywał w Instytucie w dniach 15.06–19.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Hae Sim Park** (Ajou University, Korea) przebywał w Instytucie w dniach 15.06–17.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe

- **prof. Juan Nacher** (University of Valencia, Hiszpania) przebywał w Instytucie w dniach 16.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Christa Muller** (University of Bonn, Niemcy) przebywała w Instytucie w dniach 15.06–19.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Christian Muller** (University of Erlangen, Niemcy) przebywał w Instytucie w dniach 16.06–19.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Axel Methner** (University Medicine Mainz, Niemcy) przebywał w Instytucie w dniach 15.06–19.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Bogusław Machalinski** (Pomorski Uniwersytet Medyczny, Polska) przebywał w Instytucie w dniach 17.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **Ph.D. Anni-Maija Linden** (University of Helsinki, Finlandia) przebywała w Instytucie w dniach 15.06–18.06.2016. Cel pobytu: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Piotr Lewczuk** (University of Erlangen, Niemcy) przebywał w Instytucie w dniach 15.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **Ph.D. Udo Lange** (AbbVie GmbH&Co. KG, Niemcy) przebywał w Instytucie w dniach 15.06–19.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Jacek Kuźnicki** (Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej, Warszawa, Polska) przebywał w Instytucie w dniach 16.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Michaela Kress** (University of Innsbruck, Austria) przebywała w Instytucie w dniach 15.06–17.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Irina Kowalska** (Uniwersytet Medyczny, Białystok, Polska) przebywała w Instytucie w dniach 15.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Brian Kobilka** (University of Stanford, USA) przebywał w Instytucie w dniach 16.06–19.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Ewelina Knapska** (Instytut

im. Nenckiego, Warszawa, Polska) przebywała w Instytucie w dniach 15.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe

- **prof. Karol Kamiński** (Uniwersytet Medyczny, Białystok, Polska) przebywał w Instytucie w dniach 15.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Leszek Kaczmarek** (Instytut im. Nenckiego, Warszawa, Polska) przebywał w Instytucie w dniach 15.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Benjamin Glaser** (University of Herbeu, Israel) przebywał w Instytucie w dniach 16.06–19.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Zbigniew Gaciong** (Uniwersytet Medyczny Warszawa, Polska), przebywał w Instytucie w dniach 16.06–17.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Kjell Fuxe** (Karolinska Institutet, Sztokholm, Szwecja) przebywał w Instytucie w dniach 15.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Sławomir Filipek** (Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska) przebywał w Instytucie w dniach 17.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Marcin Drąg** (Uniwersytet Techniczny, Wrocław, Polska) przebywał w Instytucie w dniach 15.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **Ph.D. Adam Denes** (University of Experimental Medicine, Węgry) przebywał w Instytucie w dniach 15.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Leszek Czupryniak** (Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska) przebywał w Instytucie w dniach 16.06–17.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Kathryn Cunningham** (University of Texas Medical Branch, USA) przebywała w Instytucie w dniach 15.06–19.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Joshua Boyce** (Harvard Medical School, USA) przebywał w Instytucie w dniach 15.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Anton Bespalov** (PAASP, Niemcy) przebywał w Instytucie w dniach 15.06–18.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe

- **prof. Kenneth A. Jacobson** (National Institutes of Health, USA) przebywał w Instytucie w dniach 15.06–21.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Herbert Meltzer** (Northwestern University, USA) przebywał w Instytucie w dniach 15.06–20.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Jan Lubiński** (Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, Polska) przebywał w Instytucie w dniach 16.06–17.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Vladimir Torchilin** (Northwestern University, USA) przebywał w Instytucie w dniach 15.06–19.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Elaine Del-Bel** (University of San Paulo, Brazylia) przebywała w Instytucie w dniach 15.06–19.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu, udział w konferencji CEBC oraz konsultacje naukowe
- **prof. Rainer Spanagel** (University of Heidelberg; Heidelberg, Niemcy). przebywał w Instytucie 28.06–30.06.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu oraz konsultacje naukowe
- **dr Johan Ruud** (Max Planck Institute for Metabolism Research, Kolonia, Niemcy) przebywał w Instytucie 02.08–04.08.2016. Cel wizyty: współpraca naukowo-badawcza
- **prof. Gyorgy Keseru** (Hungarian Academy of Sciences; Budapeszt, Węgry) przebywał w Instytucie 02.08–04.08.2016. Cel wizyty: współpraca naukowo-badawcza
- **prof. David Gloriam** (University of Copenhagen, Department of Drug Design and Pharmacology; Kopenhaga, Dania) przebywał w Instytucie 22.09–25.09.2016. Cel wizyty: konsultacje naukowe
- **dr Chris de Graaf** (Wolny Uniwersytet w Amsterdamie; Amsterdam, Holandia) przebywał w Instytucie 22.09–23.09.2016. Cel wizyty: konsultacje naukowe
- **dr Jaison Kolenchery** (University of Exeter Medical School, Exeter, Wielka Brytania) przebywał w Instytucie 01.08–30.09.2016. Cel wizyty: współpraca naukowo-badawcza
- **dr Linn Evenseth** (Uniwersytet w Tromso, Tromso, Norwegia) przebywała w Instytucie 18.09–25.09.2016. Cel wizyty: współpraca naukowo-badawcza
- **prof. Ian Reynolds** (TEVA, Philadelfia, USA) przebywał w Instytucie 28.09–01.10.2016. Cel wizyty: współpraca naukowo-badawcza
- **dr Laura Maggi** (Universita di Sapienza, Rzym, Włochy) przebywała w Instytucie 02.10–04.10.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu oraz konsultacje naukowe

- **prof. Inna Gaisler-Salomon** (Uniwersytet of Haifa, Izrael) przebywała w Instytucie w dniach 17.11–19.11.2016. Cel wizyty: wygłoszenie wykładu oraz konsultacje naukowe
- **prof. Sandor Benyhe** (Uniwersytet of Szeged, Węgry) przebywał w Instytucie w dniach 28.11–03.12.2016. Cel wizyty: wymiana naukowa oraz konsultacje naukowo-badawcze
- **dr Adam Kelemen** (Karolinska Institutet, Szwecja) przebywał w Instytucie w dniach 30.11–02.12.2016. Cel wizyty: konsultacje naukowe
- **prof. Kjell Fuxe** (Karolinska Institutet, Szwecja) przebywał w Instytucie w dniach 30.11–02.12.2016. Cel wizyty: konsultacje naukowe
- **dr Dasiel Borroto-Escuela** (Karolinska Institutet, Szwecja) przebywał w Instytucie w dniach 30.11–02.12.2016. Cel wizyty: konsultacje naukowe

WSPÓŁPRACA NAUKOWA

- **Department of Medical Education (prof. H. R. Arias), California North-state University College of Medicine, CA (USA)** – współpraca nieformalna (2015–2016)
Temat współpracy: *Ocena aktywności pro-kognitywnej alfa-7-nAChR PAM, 3-furano-2-yl-N-p-tolyl-acrylamidu (PAM-2)*. Współpraca zaowocowała publikacją: Potasiewicz A., Hołuj M., Kos T., Popik P., Arias HR., Nikiforuk A.: *3-Furan-2-yl-N-p-tolyl-acrylamide, a positive allosteric modulator of the $\alpha 7$ nicotinic receptor, reverses schizophrenia-like cognitive and social deficits in rats. Neuropharmacology, 2017, 113, v188-197* (dr hab. A. Nikiforuk, prof. P. Popik)
- **Max-Delbrück-Center (M. Bader, N. Alenina), Robert-Rössle-Str. 10, 13 125 Berlin (Niemcy); Radboud Univ Med Centre (J. Homberg), Geert Grootepl 21, rt 126, 6525 EZ Nijmegen (Holandia)** – współpraca w ramach grantu ERA-NET NEURON II, JTC (2016–2019)
Temat współpracy: *Rola serotoniny w patogenezie zaburzeń neurorozwojowych* (prof. P. Popik)
- **University of Bristol (Wielka Brytania)** – współpraca nieformalna (2016)
Temat współpracy: *Opracowanie manuskryptu opisującego metody badania walencji tendencyjności poznawczej u szczurów w teście interpretacji bodźca niejednoznacznego*. Rezultatem współpracy jest publikacja: Papciak J., Rygula R. *Measuring Cognitive Judgement Bias in Rats Using the Ambiguous-Cue*

Interpretation Test. *Curr Protoc Neurosci.* 2017 Jan 3;78:9.57.1–9.57.22. doi: 10.1002/cpns.19. PubMed PMID: 28 046 201 (dr hab. R. Ryguła)

- **Instytut Biologii Komórkowej i Neurobiologii CNR w Rzymie (Włochy)** – współpraca w ramach porozumienia PAN/CNR o dwustronnej współpracy naukowej (2014–2016)
Temat współpracy: *Neurobiologia chronicznych patologii w modelach zwierzęcych: poszukiwanie zastosowań klinicznych* (prof. I. Nalepa, dr A. Zelek-Molik)
- **Institute of Applied Physiology (dr R. Parlato), University of Ulm (Niemcy)** – współpraca nieformalna (2008–2016)
Temat współpracy: *Badanie funkcji rzęsek pierwotnych (primary cilia) w neuronach dopaminowych z udziałem transgenicznych modeli choroby Parkinsona oraz po podaniu MPTP* (dr G. Kreiner)
- **Instytut Chemii Organicznej i Analitycznej, UMR-CNRS 6005, Uniwersytet w Orleanie (Francja)** – projekt SeroSero7 finansowany przez Région Centre (2013–2016)
Temat współpracy: *Projektowanie, synteza i badania nowych radioligandów do obrazowania receptorów 5-HT7 metodą PET* (prof. A. Bojarski)
- **Dipartimento Farmaco-Chimico University of Bari (Włochy)** – projekt PGR00 037 finansowany przez Włoskie Ministerstwo Spraw Zagranicznych (2013–2016)
Temat współpracy: *Innovative drugs for treatment of cognitive deficits in neurodegenerative diseases and age-related disorders* (prof. A. Bojarski)
- **Uniwersytet w Kopenhadze, prof. Dawid Gloriam (Dania)** – Współpraca w ramach COST Aaction CM1207 – GLISTEN: GPCR-Ligand Interactions, Structures and Transmembrane Signalling – a European Research Network (2015–2016)
Temat współpracy: *Projektowanie i implementacja nowych algorytmów i narzędzi do serwisu GPCRdb* (prof. A. Bojarski)
- **Zakład Farmakologii Wydziału Medycznego Uniwersytetu Palackiego w Ołomuńcu (Czechy)** – współpraca nieformalna (2014–2016)
Temat współpracy: *Regulacja cytochromu P450 oraz współpraca w zakresie metod badawczych tego enzymu* (prof. W. Daniel)

- **Zakład Badań Układu Nerwowego, Uniwersytet Karolinska w Sztokholmie (Szwecja)** – wspólny grant (2015–2016)
Temat współpracy: *Rola heterodimerów receptorowych A2A/D2 w mechanizmie działania substancji uzależniających* (prof. M. Filip)
- **Zakład Nauk Przyrodniczych i Biotechnologii Uniwersytetu w Ferrarze oraz Zakład Nauk Farmakologicznych, Uniwersytet w Mediolanie (Włochy)** – współpraca nieformalna (2009–2016)
Temat współpracy: *Nowe neuronalne mechanizmy działania kokainy* (prof. M. Filip)
- **Zakład Chemii Biologicznej Instytutu Nauk o Życiu, The Hebrew University of Jerusalem (Izrael)** – współpraca nieformalna (2015–2016)
Temat współpracy: *Wpływ nowej pochodnej N-acetylocysteiny na nagradzające efekty kokainy oraz na nawrót indukowany wyzwalającą dawką kokainy lub bodźcem warunkowym u bulbektomizowanych szczurów* (prof. M. Filip)
- **Department of Neuroscience (prof. Sven Ove Ogren) Uniwersytet Karolinska w Sztokholmie (Szwecja)** – współpraca nieformalna (2010–2016)
Temat współpracy: *Badanie roli receptorów serotoninowych w mechanizmie działania klozapiny* (prof. M. Dziedzicka-Wasylewska)
- **Institut de Recherches Internationales Servier (Francja), Janssen Research and Development (USA), MAPREG SAS (Francja)** – umowy (2015–2016)
Temat współpracy: *Badania nad działaniem nowych związków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych w modelu chronicznego łagodnego stresu* (prof. M. Papp)
- **Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences (prof. Marco Riva), University of Milan (Włochy)** – współpraca nieformalna (2013–2016)
Temat współpracy: (1) *Badania nad molekularnymi mechanizmami zaburzeń emocjonalnych i poznawczych w zwierzęcym modelu depresji.* (2) *Badania nad rolą układu immunologicznego w powstawaniu zaburzeń emocjonalnych u zwierząt poddanych procedurze chronicznego łagodnego stresu* (prof. M. Papp)

- **Pracownia Biologii Molekularnej Hormonów Peptydowych (prof. Michael Bader oraz dr Natalia Alenina) Centrum Medycyny Molekularnej im. Max-Delbrücka, MDC, Berlin (Niemcy) – współpraca nieformalna (2016)**
 Temat współpracy: *Udział neurotransmisji serotoninowej w uzależnieniu od alkoholu* (dr M. Zaniewska)
- **Istituto di Chimica Biomolecolare CNR Pozzuoli, Neapol (Włochy) Endocannabinoid Research Group, Istituto Chimica Biomolecolare, CNR, Via Campi Flegrei 34, Comprensorio Olivetti, 80078 Pozzuoli, NA, Italy – porozumienie grant Sonata Bis (2013–2016)**
 Temat współpracy: *Analiza poziomu endogennego anandamidu w DRG, rdzeniu kręgowym i chrząstka stawu kolanowego u zwierząt z rozwiniętym OA oraz określenie potencjalnych zmian jego poziomów po uprzedniej modulacji farmakologicznej. Badania z zastosowaniem techniki chromatografii cieczowej- spektrometrii masowej (LC-MS)* (dr hab. K. Starowicz-Bubak)
- **Instytut Biologii Komórkowej i Neurobiologii, Via del Fosso di Fiorano 64, 00143, CNR Rzym (Włochy) – współpraca międzynarodowa z zespołem Prof. Flamini Pavone z National Research Council of Italy, Cell Biology Rome, Italy w ramach grantu NCN Harmonia 2013/10/M/NZ4/00261 oraz działalności statutowej Zakładu Farmakologii Bólu IF PAN (2014–2017)**
 Temat współpracy: *Neuronalne i nieneuronalne mechanizmy toksyny botulinowej A w rozwoju bólu neuropatycznego – badania behawioralne i biochemiczne* (dr hab. J. Mika, prof. IF PAN)
- **Vrije Universiteit Brussel, Laboratory of Organic Chemistry, Departments of Chemistry and Bio-engineering Sciences, Pleinlaan 2, 1050 Brussels (Belgia) – współpraca międzynarodowa z zespołem Prof. Stevena Balleta z Laboratory of Organic Chemistry, Departments of Chemistry and Bio-engineering Sciences w ramach grantu NCN Maestro 2012/06/A/NZ4/00028 (2015–2017)**
 Temat współpracy: *Aktywacja mechanizmów probólowych w endogennych systemach opioidowych, jako ważny element rozwoju bólu neuropatycznego – mechanizmy i punkty uchwytu dla nowych terapii* (prof. B. Przewłocka, dr hab. J. Mika, prof. IF PAN)
- **Instytut Biologii Komórkowej i Neurobiologii w Rzymie (Włochy) – współpraca w ramach porozumienia PAN/CNR o dwustronnej współpracy naukowej (2014–2016)**

Temat współpracy: *Neurobiologia chronicznych patologii w modelach zwierzęcych: poszukiwanie zastosowań klinicznych* (prof. B. Przewłocka)

- **King's College London, Wolfson Centre for Age-Related Diseases, Wolfson Wing, Hodgkin Building, Guy's Campus, London, SE1 1UL (Wielka Brytania)** – współpraca w ramach programu NCN Etiuda (2015–2016)
Temat współpracy: *Udział receptora sierocego GRP84 w rozwoju bólu przewlekłego* (mgr N. Małek)
- **Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen AB25 2ZD, Scotland (Wielka Brytania)** – współpraca w ramach programu Erasmus + Praktyka (2016)
Temat współpracy: *Poszukiwanie nowych, allosterycznych modulatorów receptorów kanabinoidowych*. Badania prowadzone w laboratorium prof. Rogera G. Pertwee (magistrant Jakub Mlost)
- **Szpital Uniwersytecki Collegium Medicum, Zakład Badania i Leczenia Bólu, Kraków (Polska)** – współpraca z zespołem prof. J. Dobrogowskiego: dr A. Przeklasa-Muszyńska, dr M. Kocot-Kępska – w ramach umowy pomiędzy IF PAN a UJ CM (2015–2020)
Temat współpracy: *Intravenous lidocaine infusions in a multidirectional model of treatment of neuropathic pain patients* (prof. B. Przewłocka, dr hab. J. Mika, prof. IF PAN)
- **Centrum Urazowe Medycyny Ratunkowej i Katastrof (CUMRiK), Szpital Uniwersytecki Collegium Medicum, Kraków (Polska)** – współpraca z zespołem prof. J. Wordliczka: dr R. Zajączkowska, lek. med. A. Buliński, dr T. Składzień – w ramach umowy pomiędzy IF PAN a UJ CM (2016–2021)
Temat współpracy: *Ocena wpływu metforminy, metamizolu oraz limecykliny na aktywację neurogleju w modelu zwierzęcym bólu neuropatycznego* (prof. B. Przewłocka, dr hab. J. Mika, prof. IF PAN)
- **Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego (Polska)** – współpraca z zespołem prof. A. Misickiej-Kęsik – w ramach działalności statutowej i grantu NCN dla prof. B. Przewłockiej MAESTRO Nr 2012/06/A/NZ4/00 028 (2015–2017)
Temat współpracy: *Aktywacja mechanizmów probólowych w endogennych systemach opioidowych, jako ważny element rozwoju bólu neuropatyczne-*

go – mechanizmy i punkty uchwytu dla nowych terapii (prof. B. Przewłocka, dr hab. J. Mika, prof. IF PAN)

- **Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum UJ, Kraków (Polska)** – współpraca z zespołem prof. Kieć-Kononowicz w ramach grantu NCN MAESTRO 2011/02/A/NZ4/00 031 (2016–2017)
 Temat współpracy: *Receptory H3/H4 histaminowe jako atrakcyjny cel poszukiwań substancji biologicznie aktywnych* (dr hab. J. Mika, prof. IF PAN)
- **Zakład Biologii Komórki, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ** – współpraca z zespołem z dr hab. E. Zuby-Surma w ramach III konkursu STRATEGMED *Profilaktyka chorób cywilizacyjnych*, wniosek 303 570, akronim BioMiStem (2015–2018)
 Temat współpracy: *Zbadanie potencjału regeneracyjnego hMSCs różnicowanych na rusztowaniach kompozytowych oraz hMSC-MVs w szczurzym modelu osteoarthritis (badania in vivo – mały model zwierzęcy)* (dr hab. K. Starowicz-Bubak)
- **Instytut Ewolucji, Uniwersytet w Haifie, Mt. Carmel, 31 905 Haifa, (Izrael)** – współpraca nieformalna (2010–2016)
 Temat współpracy: *Analiza fitochemiczna azjatyckich gatunków z rodzaju Lactuca, zbiór nasion ze stanowisk naturalnych, próby uprawy gruntowej i szklarniowej, analiza populacyjna* (dr hab. A. Stojakowska, prof. IF PAN)
- **Ottawa Hospital Research Institute, UOttawa Brain and Mind Research Institute (prof. Paul Albert), Ottawa, ON (Kanada)** – współpraca w ramach projektu Harmonia (2013–2017)
 Temat współpracy: *Rola receptora 5-HT1A w przeciwdepresyjnym działaniu cynku* (dr B. Szewczyk)
- **Institute for Anatomy and Cell Biology, Ulm University (dr Andreas Grabrucker), Germany** – współpraca w ramach projektu Harmonia (2013–2017)
 Temat współpracy: *Oznaczanie poziomu cynku wewnątrzkomórkowego i synaptycznego w mózgu szczurów po chronicznych podaniach cynku* (dr B. Szewczyk)
- **Friedrich-Alexander-University Erlangen/Nuremberg, Department of Chemistry and Pharmacy, Molecular & Clinical Pharmacy, kierownik międzynarodowego zespołu – Kristina Friedland (Leuner), Erlangen**

(Niemcy); CNRS, Laboratoire de chimie et biologie des métaux, CEA (Alexandre Bouron), Grenoble (Francja) – współpraca w ramach grantu ERA-NET NEURON (2014–2017)

Temat współpracy: *Hyperforin analogues, zinc and TRPC6 channels – a new antidepressant concept* (HYPZITRP) (prof. G. Nowak)

- **UJ CM, Klinika Neurologii (dr hab. Anna Krygowska-Wajs), Kraków (Polska)** – współpraca nieformalna (1998–2016)
Temat współpracy: *Centralne efekty niektórych leków przeciwnowotworowych* (prof. L. Antkiewicz-Michaluk)
- **UJ CM, Zakład Patofizjologii (prof. Piotr Thor, dr Agata Ziomber), Kraków (Polska)** – współpraca nieformalna (2010–2016)
Temat współpracy: *Wpływ stymulacji przezczaszkowej na parametry metabolizmu monoamin w strukturach mózgu szczura oraz charakterystykę receptorów dopaminowych (gęstość i powinowadztwo)* (prof. L. Antkiewicz-Michaluk)
- **Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok (Tajlandia), Deakin University, Geelong, Australia, Departamento de Ciências Fisiológicas, UEL, Londrina, PR, Brasil, Department of Psychiatry, Medical University Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria** – współpraca nieformalna (2010–2016)
Temat współpracy: *Badanie markerów stanu zapalnego w depresji* (prof. M. Kuberera)
- **Spedding Research Solutions SARL (prof. Michael Spedding) (Wielka Brytania)** – współpraca nieformalna (2015–2016)
Temat współpracy: *Badania zmian mitochondrialnych w ośrodkowym układzie nerwowym pod wpływem czynników środowiskowych oraz leków psychotycznych* (prof. W. Lason)
- **Dipartimento Neurobiologia Sperimentale (prof. Luisa Minghetti), Istituto Superiore di Sanita', Rzym (Włochy)** – współpraca nieformalna (2015–2016)
Temat współpracy: *Ocena zaburzeń mitochondrialnych oraz zapalnych w pierwotnych hodowlach komórek glejowych oraz hodowlach organotypowych* (prof. W. Lason)

- **Dipartimento di Farmacia – Scienze di Farmaco (prof. Marcello Leopoldo), Università degli Studi Aldo Moro di Bari, Bari (Włochy)** – umowa (2015–2016)
 Temat współpracy: *Badanie nowych modulatorów receptora FPR2 w hodowlach pierwotnych mikrogleju w zwierzęcych modelach chorób psychicznych* (prof. W. Lason)
- **Department of Pharmacology and Toxicology, University of Navarra, Pamplona (Hiszpania)** – współpraca nieformalna (2015–2017)
 Temat współpracy: *Ocena potencjału leków przeciwdepresyjnych w zapobieganiu neurodegeneracji typu Alzheimerowskiego w oparciu o badanie molekularnych mechanizmów neuroimmunoendokrynnego i antyoksydacyjnego działania tych leków* (prof. M. Kubera)
- **Department of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Bari Aldo Moro, Bari (Włochy)** – współpraca nieformalna (2015–2016)
 Temat współpracy: *Poszukiwanie nowych agonistów receptora ALX/FPR2 – badania w hodowlach pierwotnych mikrogleju* (prof. A. Basta-Kaim)
- **Department of Physiology and Pharmacology University of Rome Sapienza, Rzym (Włochy)** – współpraca nieformalna (2016)
 Temat współpracy: *Rola fraktalkiny (CX3CL1) w patogenezie depresji i molekularnym mechanizmie wybranych leków przeciwdepresyjnych* (prof. A. Basta-Kaim)
- **Uniwersytet Pompeu Fabra, Barcelona (Hiszpania), University College, London (Wielka Brytania), GW Pharmaceuticals, Salisbury (Wielka Brytania), Laboratorios del Dr Esteve, Barcelona (Hiszpania), GIE Centre European de Recherche en Biologie et en Medecine (CERBM), Illkirch (Francja), Universitaetsklinikum, Bonn (Niemcy), DeCODE Genetics, Islensk Erfdagreining, Reykjavik (Islandia), Charité Universitätsklinikum, Berlin (Niemcy), Helsinki University Central Hospital, Helsinki (Finlandia), Imperial College Of Science, Technology And Medicine, Londyn (Wielka Brytania)** – współpraca w ramach grantu 7.PR HEALTH-F2-2013-602 891 NeuroPain (2014–2018)
 Temat współpracy: *Ból neuropatyczny – biomarkery i cele terapii w endogenym systemie analgetycznym* (prof. R. Przewłocki)

- **Pracownia Biologii Komórki (dr David Engblom), Zakład Medycyny Klinicznej i Eksperymentalnej, Uniwersytet w Linköping (Szwecja)** – współpraca w ramach grantu Harmonia 2012/06/M/NZA/00 143 (2013–2016)
Temat współpracy: *Plastyczność synaps glutaminianergiczných na neuronach dopaminowych: mechanizm powstawania nałogów* (dr hab. J. Rodriguez Parkitna)
- **Instytut Badań nad Metabolizmem Maxa Plancka (dr Johan Ruud), Kolonia (Niemcy)** – współpraca nieformalna (2016)
Temat współpracy: *Celem nieformalnej współpracy jest pokazanie mechanizmu odpowiadającego za związek między genem Fto (z ang. Fat mass and obesity associated) a otyłością* (dr hab. J. Rodriguez Parkitna)
- **Department of Biomedical Sciences, Uniwersytet w Cagliari (prof. M. Morelli, dr C. Cadoni) (Włochy)** – współpraca nieformalna (2010–2016)
Temat współpracy: *Wpływ kofeiny na efekty MDMA („ecstasy”) w układzie dopaminergicznym u szczurów* (dr hab. J. Wardas)
- **Techniczny Uniwersytet w Darmstadt (prof. N. Dencher) (Niemcy)** – w ramach stypendium naukowego MOBILNOŚĆ PLUS (2011–2016)
Temat współpracy: *Rola ochronna astrocytów w procesie degeneracji neuronów układu dopaminergicznego oraz w procesie funkcjonalnej kompensacji tego uszkodzenia. Badania funkcji i składu mitochondrialnych superkompleksów łańcucha oddechowego w zwierzęcych modelach wczesnej choroby Parkinsona* (dr K. Kuter)
- **Instituto Quimica Medical CSIC, Madrid (Hiszpania)** – współpraca nieformalna (2016)
Temat współpracy: *Rola inhibitora fosfodiesterazy 7 (S14) w modulowaniu działania L-DOPA. Badania w szczurzym modelu choroby Parkinsona wywołanym podaniem 6-OHDA* (dr hab. E. Lorenc-Koci i mgr K. Kamińska)

Kadra naukowa

STAN ZATRUDNIENIA

W dniu 31.12.2016 Instytut zatrudniał (w przeliczeniu na pełne etaty) 191 pracowników, w tym 4 na długoterminowych urloпах bezpłatnych, wychowawczych i rodzicielskich. Na liczbę 191 etatów składali się: pracownicy naukowci 75 osób (w tym profesorowie i doktorzy habilitowani 39 osób), pracownicy badawczo-techniczni i inżynierijno-techniczni 63 osoby (w tym z wyższym wykształceniem 49 osób), pozostali pracownicy 53 osoby. Studium Doktoranckie liczyło 41 uczestników.

DOKTORATY

W 2016 roku stopień naukowy doktora nauk medycznych, dyscyplina biologia medyczna uzyskali następujący pracownicy Instytutu Farmakologii PAN oraz uczestnicy Studium Doktoranckiego:

- **mgr Katarzyna Popiołek-Barczyk** – tytuł pracy doktorskiej: *Modulation of microglial cell activity under neuropathic pain and its influence on the opioids effectiveness – in vivo and in vitro studies* (nadanie stopnia – Rada Naukowa IF PAN, 17.03.2016 – obrona z wyróżnieniem)
- **mgr Joanna Ślusarczyk** – tytuł pracy doktorskiej: *Rola chemokin w neuroimmunologicznym podłożu depresji – badania w modelach doświadczalnych* (nadanie stopnia – Rada Naukowa IF PAN, 18.10.2016 – obrona z wyróżnieniem)
- **mgr Klemencja Berghauzen-Maciejewska** – tytuł pracy doktorskiej: *Przeciwdepresyjne działanie wybranych leków w doświadczalnym modelu przedklinicznej fazy choroby Parkinsona* (nadanie stopnia – Rada Naukowa IF PAN, 18.10.2016)

- **mgr Klaudia Szklarczyk-Smolana** – tytuł pracy doktorskiej: *Neurobiological basis of coping strategies in mice underlying diverse susceptibility to stress* (nadanie stopnia – Rada Naukowa IF PAN, 6.12.2016)
- **mgr inż. Katarzyna Kamińska** – tytuł pracy doktorskiej: *Evaluation of interaction between risperidone and antidepressant drugs in selected psychopharmacological tests* (nadanie stopnia – Rada Naukowa IF PAN, 6.12.2016)
- **mgr Stefan Mordalski** – tytuł pracy doktorskiej: *Computational studies on the structures of G protein-coupled receptors. Tools supporting homology modeling and the analysis of ligand-receptor interactions* (nadanie stopnia doktora nauk biologicznych w dyscyplinie biofizyka na posiedzeniu Rady Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ w dniu 23.09.2016 – obrona z wyróżnieniem)
- **mgr Sabina Podlewska** – tytuł pracy doktorskiej: *Development of machine learning-based tools for computer-aided drug design* (nadanie stopnia doktora nauk chemicznych w dyscyplinie chemia na posiedzeniu Rady Wydziału Chemii UJ w dniu 13.10.2016 – obrona z wyróżnieniem)

NOMINACJE I AWANSE

- **dr J. Kuśmierczyk** w drodze konkursu została zatrudniona na stanowisku asystenta w Zakładzie Biochemii Mózgu IF PAN

NAGRODY I WYRÓŻNIENIA

- **mgr P. Cieślak** otrzymał grant podróżny na zjazd Dopamine 2016, Wiedeń, Austria, 5–8.09.2016
- **mgr K. Chamera** otrzymała grant podróżny na dwutygodniowy staż ECNP Research Internship 2016 w laboratorium prof. Gitte Moos Knudsen (Department of Neurology and Neurobiology Research Unit, Copenhagen University Hospital) Kopenhaga, Dania, 24.10–4.11.2016
- **prof. W. Daniel** otrzymała Grant ECNP na pokrycie kosztów uczestnictwa w 29th ECNP Congress, Wiedeń, Austria, 17–20.09.2016.
- **mgr R. Drozd** otrzymał grant IBRO wspierający udział w konferencji 4th International Seminar on Behavioral Methods, Wisła, 8–10.09.2016, <http://behavioral-methods.pl/page/15/ibro-support-for-young-scientists/>

- **mgr D. Gawliński** otrzymał nagrodę za najlepszą prezentację na konferencji 6th International Conference Aspects of Neuroscience, Warszawa, 25–27.11.2016
- **dr K. Głombik** otrzymała grant na pokrycie kosztów opłaty zjazdowej od Society in NeuroImmune Pharmacology – Early Career Investigator Travel Award (ECITA) na konferencję: 22nd Annual Meeting of the Society on Neuroimmune Pharmacology (SNIP), Kraków, 6–9.04.2016
- **dr K. Głombik** otrzymała stypendium START dla młodych naukowców ufundowane przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej
- **dr K. Głombik** otrzymała stypendium na miesięczny staż badawczy w laboratorium w Institute for Research in Biomedicine w Barcelonie ufundowane przez European Federation of Immunological Societies
- **dr K. Głombik** otrzymała nagrodę dla jednego z sześciu najlepszych postdoców prezentujących wyniki na konferencji: 22nd Annual Meeting of the Society on Neuroimmune Pharmacology (SNIP), Kraków, 6–9.04.2016
- **dr K. Głombik** otrzymała nagrodę za prezentację ustną w sesji postdoców na 2nd Central European Biomedical Congress (CEBC) „From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016
- **mgr J. Gołębiowska** otrzymała grant IBRO wspierający udział w konferencji 4th International Seminar on Behavioral Methods, Wisła, 8–10.09.2016 <http://behavioral-methods.pl/page/15/ibro-support-for-young-scientists/>
- **mgr A. Górska** otrzymała Early Career Investigator Travel Award (ECITA), 22nd annual scientific conference of the Society on Neuroimmune Pharmacology (SNIP), Kraków, 6–9.04.2016
- **mgr J. Jastrzębska** uzyskała stypendium dla najlepszych doktorantów Instytutu Farmakologii PAN na rok 2016/2017
- **mgr J. Jastrzębska** otrzymała nagrodę za najlepszą prezentację w sesji dla doktorantów podczas kongresu 2nd CEBC, Kraków, 15–18.06.2016
- **mgr K. Kwiatkowski** otrzymała stypendium dla najlepszych doktorantów Instytutu Farmakologii PAN na rok 2016/2017
- **mgr N. Małek** była stypendystką programu ETIUDA z Narodowego Centrum Nauki finansującego 6 miesięczny staż naukowy w Londynie (Kings` College)
- **mgr N. Małek** została laureatką stypendium Prezesa PAN za wybitne osiągnięcia naukowe przyznawane uczestnikom studiów doktoranckich prowadzonych przez instytuty PAN, listopad 2016
- **dr S. Mordalski** otrzymał Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców
- **mgr K. Noworyta-Sokołowska** otrzymała Early Career Investigator Travel

- Award (ECITA), 22nd annual scientific conference of the Society on Neuro-immune Pharmacology (SNIP), Kraków, 6–9.04.2016
- **mgr K. Noworyta-Sokołowska** otrzymała stypendium ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology for „Junior Scientists” in Europe, Nicea, Francja, 17–20.03.2016
 - **mgr inż. P. Pańczyszyn-Trzewik** otrzymała grant na uczestnictwo w 29th ECNP Congress of Applied and Translational Neuroscience, Wiedeń, Austria, 17–20.09.2016
 - **mgr inż. P. Pańczyszyn-Trzewik** została zakwalifikowana do ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology for “Junior Scientists” in Europe, Nicea, Francja 9–12.03.2017
 - **mgr D. Piłat** otrzymała w roku akademickim 2015/2016 stypendium Rektora Uniwersytetu Jagiellońskiego dla najlepszych studentów za szczególne osiągnięcia naukowe
 - **mgr D. Piłat** otrzymała stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za wybitne osiągnięcia przyznawane dla studentów
 - **mgr A. Piotrowska-Murzyn** otrzymała stypendium dla najlepszych doktorantów Instytutu Farmakologii PAN na rok 2016/2017
 - **prof. P. Popik** oraz **dr hab. A. Nikiforuk** otrzymali zespołową nagrodę naukową Wydziału V Nauk Medycznych PAN za cykl prac „Test przełączenia uwagi w laboratorium psychofarmakologicznym”. W nagrodzonym cyklu prac wykazali, jaki jest wpływ leków i niektórych związków na przełączania uwagi, co może się przyczynić do powstania nowych terapii w leczeniu schizofrenii. Warszawa 14.12.2016 <http://informacje.pan.pl/index.php/serwis-media/1262-wreczenie-nagrod-naukowych-wydzialow-pan-za-wybitne-osiagniecia-naukowe-w-2016-r>
 - **mgr A. Potasiewicz** otrzymała nagrodę wspierającą udział w konferencji 5th Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florencja, Włochy, 2–4.04.2016
 - **mgr A. Potasiewicz** otrzymała stypendium dla najlepszych doktorantów IF PAN za rok 2016/17
 - **mgr M. Rychlik** otrzymał grant IBRO wspierający udział w konferencji 4th International Seminar on Behavioral Methods, Wisła, 8–10.09.2016 <http://behavioral-methods.pl/page/15/ibro-support-for-young-scientists/>
 - **dr hab. R. Ryguła** otrzymał Nagrodę Prezesa Rady Ministrów za wysoko ocenione osiągnięcie naukowe będące podstawą do nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego. Lipiec 2016 <http://naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news,412145,wybitni-naukowcy-otrzymali-nagrody-prezesa-rady-ministrow.html>

- **mgr inż. J. Rzemieniec** otrzymała stypendium dla najlepszych doktorantów IF PAN na rok 2016/2017
- **mgr inż. J. Rzemieniec** otrzymała Stypendium Prezesa PAN za wybitne osiągnięcia na rok akademicki 2016/2017
- **mgr inż. J. Rzemieniec** otrzymała Stypendium doktoranckie L’Oreal „Dla kobiet i Nauki”, we współpracy z komitetem ds. UNESCO oraz MNiSW
- **mgr inż. J. Rzemieniec** otrzymała grant podróży od European Stroke Research Foundation pozwalający na udział i zaprezentowanie wyników podczas konferencji 25th European Stroke Conference ESC 2016 Wenecja, Włochy 13–15.04.2016
- **mgr inż. J. Rzemieniec** otrzymała od ECNP nagrodę w postaci pokrycia kosztów opłaty rejestracyjnej na konferencję 29th ECNP Congress Wiedeń, Austria, 17–20.09.2016
- **mgr inż. J. Rzemieniec** otrzymała nagrodę w postaci pokrycia kosztów opłaty rejestracyjnej na konferencję 2nd Central European Biomedical Congress „From emerging biochemical strategies to personalized medicine”, Kraków, 15–18.06.2016
- **mgr U. Skupio** otrzymała stypendium podróże na ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology for Young Scientists in Europe w Nicei, 17–20.03.2016
- **mgr U. Skupio** otrzymała nagrodę za najlepszy plakat naukowy podczas zjazdu ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology for Young Scientists in Europe w Nicei, 17–20.03.2016
- **mgr U. Skupio** otrzymała zaproszenie do wygłoszenia wykładu oraz stypendium podróże na ECNP Congress, Wiedeń, Austria, 17–20.09.2016
- **dr M. Sowa-Kućma** została zakwalifikowana do IBRO/FENS Young Investigator Training Programme (YITP) 2016
- **dr M. Sowa-Kućma** otrzymała grant na uczestnictwo w 29th ECNP Congress of Applied and Translational Neuroscience, Wiedeń, Austria, 17–20.09.2016
- **dr hab. K. Starowicz-Bubak** otrzymała Nagrodę Narodowego Centrum Nauki za osiągnięcia w zakresie badań podstawowych w obszarze nauk o życiu, 12.10.2016
- **dr B. Szewczyk** otrzymała stypendium International Rising Talents 2016, Fundacji L’Oreal i UNESCO
- **dr J. Ślusarczyk** otrzymała grant na pokrycie kosztów opłaty zjazdowej od Society in NeuroImmune Pharmacology – Early Career Investigator Travel Award (ECITA) na konferencję: 22nd Annual Meeting of the Society on Neuroimmune Pharmacology (SNIP), Kraków, 6–9.04.2016
- **dr J. Ślusarczyk** otrzymała grant podróży na pokrycie kosztów podróży

- i pobytu na konferencję 10th FENS Forum of Neuroscience, Kopenhaga, Dania, 2–6.07.2016
- **dr J. Ślusarczyk** otrzymała grant podróży na pokrycie kosztów podróży i pobytu na kursie Cellular Immunology in the Central Nervous System and its Role in Brain Diseases, Helsinki, Finlandia, 23–27.05.2016
 - **dr J. Ślusarczyk** otrzymała grant podróży na pokrycie kosztów podróży i pobytu na kurs: Glial cells in health and disease, CAJAL-ISON Course, Bordeaux, Francja, 27.11–10.12.2016
 - **mgr E. Trojan** otrzymała grant na pokrycie kosztów opłaty zjazdowej od Society in NeuroImmune Pharmacology – Early Career Investigator Travel Award (ECITA) na konferencję: 22nd Annual Meeting of the Society on Neuroimmune Pharmacology (SNIP), Kraków, 6–9.04.2016
 - **prof. J. Vetulani** otrzymał nagrodę „Mosty Starosty” – Nagroda Burmistrza Gorlic za popularyzację nauki
 - **prof. J. Vetulani** otrzymał nagrodę „Osobowość Roku 2015” – Nagroda Forum Lekarzy Małopolski
 - **prof. J. Vetulani** otrzymał nagrodę „Złota synapsa” – Nagroda Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego
 - **mgr A. Wnuk** została laureatką ESTIV Bursary przyznanej przez European Society of Toxicology In Vitro, czym zapewniła sobie udział w konferencji ESTIV 2016
 - **mgr A. Wnuk** została laureatką SPTC Award przyznanej przez Société Française de Pharmacologie-Toxicologie Cellulaire we Francji, czym zapewniła sobie udział w konferencji European Society of Toxicology In Vitro 2016 (ESTIV 2016)
 - **mgr A. Wnuk** otrzymała stypendium dla najlepszych doktorantów Instytutu Farmakologii PAN na rok 2016/2017
 - **mgr A. Wnuk** otrzymała od ECNP nagrodę w postaci pokrycia kosztów opłaty rejestracyjnej na konferencję 29th ECNP Congress Wiedeń, Austria, 17–20.09.2016
 - **dr hab. J. Wójcikowski** otrzymał grant ECNP na pokrycie kosztów uczestnictwa w 29th ECNP Congress, Wiedeń, Austria, 17–20.09.2016.
 - **dr A. Zelek-Molik** współautorstwo artykułu, wyróżnionego jako „TOP 10 2015” wśród 10 najczęściej czytanych publikacji wydanych w roku 2015 na łamach International Journal of Neuropsychopharmacology. Link do publikacji: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4368877/>
 - **mgr M. Zygmunt** otrzymała grant podróży CDE na ECNP Congress, Wiedeń, Austria, 17–20.09.2016

- II Nagroda Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów za poster w sesji plakatowej XXVIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów: Mikrobiologia – nowe wyzwania, nowe możliwości. Bydgoszcz, 25–27 września 2016. Wójcik K., Kubera M., Witana K., Curzytek K., Gil M., Trojan E., Potempa J.: Wpływ imipraminy na migracje bakterii w organizmie szczurów poddanych stresowi

Z żałobnej karty

Prof. dr hab. Krzysztof Wędzony

19 listopada 2016 r. zmarł niespodziewanie **Profesor doktor habilitowany Krzysztof Wędzony**, dyrektor Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk (PAN) w Krakowie, kierownik Zakładu Farmakologii, członek korespondent Polskiej Akademii Umiejętności, wybitny neurofarmakolog i neurobiolog. Profesor Wędzony był członkiem Rady Naukowej Instytutu Farmakologii PAN i Rad Naukowych wielu innych instytutów naukowych PAN, w tym Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie oraz Instytutu Fizyki Jądrowej im. H. Niewodniczańskiego w Krakowie. Ponadto Profesor Wędzony był członkiem Komitetu Neurobiologii PAN, Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych PAN oraz przewodniczącym Rady Redakcyjnej czasopisma naukowego „Pharmacological Reports”.



Profesor Krzysztof Wędzony urodził się 20 lutego 1955 r. w Krakowie. W 1980 r. ukończył Wydział Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego. Jego działalność zawodowa i naukowa związana była głównie z Instytutem Farmakologii PAN w Krakowie – najpierw w ramach Zakładu Neuropsychofarmakologii, a później, od 1983 r., w ramach Zakładu Farmakologii. W początkach swojej pracy naukowej, Profesor Wędzony zajmował się badaniami nad patogenezą choroby Parkinsona oraz nad rolą transmisji dopaminowej i receptorów glutaminianergicznych NMDA w mechanizmach działania leków przeciwdepresyjnych. Następnie Profesor Wędzony zainteresował się udziałem receptorów NMDA w powstawaniu zaburzeń schizofrenicznych i wykazał, że niekompetyjni antagoniści tych receptorów zwiększają uwalnianie dopami-

ny w korze przedczołowej a w kontrolę tego procesu zaangażowane są receptory serotoninowe 5-HT_{1A}. Dalsze badania anatomiczne i behawioralne potwierdziły, że receptory serotoninowe 5-HT_{1A} mogą stanowić nowy punkt uchwytu dla farmakoterapii schizofrenii. Kolejnym osiągnięciem naukowym Profesora Wędzonego było opracowanie neurorozwojowego zwierzęcego modelu schizofrenii opartego na blokadzie receptorów NMDA w okresie neonatalnym. W ostatnich latach Profesor Wędzony był zaangażowany w badanie epigenetycznych podstaw rozwoju schizofrenii oraz wpływu stresu we wczesnym okresie życia na powstawanie różnych psychopatologii. Profesor Wędzony był pełnym pasji, błyskotliwym badaczem, obdarzonym wielką intuicją naukową, inspirującym młodsze pokolenia naukowców. Za swoje osiągnięcia naukowe został uhonorowany wieloma nagrodami, m.in.: Nagrodą Naukową im. Mikołaja Kopernika w dziedzinie medycyny (2004), Nagrodą Wydziału Lekarskiego PAU im. Tadeusza Browicza (2001) oraz Nagrodą Fundacji Supniewskich (1987). Został również odznaczony Złotym Krzyżem Zasługi.

W 2003 roku Profesor Wędzony został powołany na stanowisko zastępcy dyrektora Instytutu Farmakologii PAN do Spraw Naukowych, zaś w 2007 został wybrany na stanowisko dyrektora Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. Jako wieloletni dyrektor Instytutu Farmakologii PAN, Profesor Wędzony przyczynił się do jego dynamicznego rozwoju. Był znakomitym organizatorem nauki. Wspierał pozyskiwanie funduszy na zakup nowoczesnej aparatury badawczej, rozwój nowych metod i kształcenie młodej kadry. Skutecznie pozyskiwał dla Instytutu środki finansowe w ramach krajowych i europejskich projektów badawczych. Wszystko to zaowocowało uzyskaniem przez Instytut statusu Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego w latach 2012–2017. Podjął się również trudnego zadania przebudowy i modernizacji pomieszczeń Instytutu Farmakologii PAN.

Profesor Krzysztof Wędzony był nie tylko znakomitym uczonym i organizatorem nauki, ale także człowiekiem o szerokich horyzontach myślowych, ciekawym otaczającego Go świata, znawcą literatury i sztuki, pasjonatem fotografii, muzyki, gotowania i narciarstwa. Był niezwykle prawym, wrażliwym i życzliwym człowiekiem, obdarzonym wielkim poczuciem humoru i cieszącym się autorytetem, sympatią i uznaniem swoich kolegów i współpracowników. Takim pozostanie na zawsze w pamięci przyjaciół i wszystkich tych, którzy mieli możliwość bliskiej z Nim współpracy.

Z żałobnej karty

Prof. dr hab. Aleksander Koj

29 grudnia zmarł **Profesor doktor habilitowany Aleksander Koj**, były rektor Uniwersytetu Jagiellońskiego, profesor nauk przyrodniczych, biolog i biochemik, współtwórca Kampusu 600-lecia Odnowienia UJ, wieloletni członek Rady Naukowej Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie.

Prof. Aleksander Koj urodził się 26 lutego 1935 roku w Ganie na Opolszczyźnie. Ukończył Akademię Medyczną w Krakowie. Swoje życie naukowe związał z Instytutem Biologii Molekularnej Uniwersytetu Jagiellońskiego. To właśnie tam prowadził pionierskie badania nad białkami ostrej fazy i reakcją komórek na stan zapalny organizmu. Był autorem kilkuset artykułów i publikacji poświęconych tej tematyce.

Za swoją pracę naukową został uhonorowany wieloma nagrodami. Do najważniejszych należą: Nagroda Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (1996 r.) oraz Nagroda Fundacji Alfreda Jurzykowskiego (1998 r.). Otrzymał również tytuł doktora honoris causa trzech uniwersytetów amerykańskich: Cleveland State University (1999 r.), University of Hartford (1995 r.), University of Buffalo (1998 r.), a także Uniwersytetu Jagiellońskiego przed siedmioma laty.

W latach 1977–1981 kierował Instytutem Biologii Molekularnej UJ. W roku 1984 został prorektorem UJ do spraw kadry naukowej i badań. Następnie aż trzykrotnie w latach 1987–1990, 1993–1996 oraz 1996–1999 przewodził Uniwersytetowi Jagiellońskiemu jako rektor. W czasie sprawowania tego urzędu wytrwale dążył do powstania III Kampusu.

Opracowanie redakcyjne: Agnieszka Kowal

DTP: Zofia Łucka

Druk: Poligrafia Salezjańska, Kraków

**© Instytut Farmakologii
Polskiej Akademii Nauk**

31-343 Kraków, ul. Smętna 12

tel. 12 662 32 20

fax 12 637 45 00

e-mail: ifpan@if-pan.krakow.pl

www.if-pan.krakow.pl

ISSN 1427-034X