

**AUTOREFERAT  
PRZEDSTAWIAJĄCY OPIS DOROBKU  
I OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH**

**Agnieszka Korga**

**Samodzielna Pracownia Biologii Medycznej  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie**

**Lublin 2019**

## SPIS TREŚCI

I.	Posiadane dyplomy i stopnie naukowe .....	3
II.	Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych .....	3
III.	Wskazanie osiągnięcia naukowego wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14.03.2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym .....	4
1.	Tytuł osiągnięcia naukowego .....	4
2.	Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego .....	4
3.	Omówienie celu naukowego prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego oraz uzyskanych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania ..	8
3.1.	Wprowadzenie w tematykę badawczą - istniejący stan wiedzy przed rozpoczęciem badań .....	8
3.2.	Cel naukowy osiągnięcia badawczego .....	11
3.3.	Omówienie wyników prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego .....	12
3.4.	Podsumowanie najważniejszych osiągnięć naukowo-badawczych .....	26
IV.	Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze .....	27
1.	Wykaz innych (nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wymienionego w pkt I) opublikowanych prac naukowych .....	29
A)	Publikacje w czasopiśmie naukowym posiadającym Impact Factor IF (część A wykazu MNiSW) .....	29
B)	Publikacja w czasopiśmie naukowym nieposiadającym IF (część B wykazu MNiSW) .....	31
C)	Monografie naukowe .....	33
2.	Patenty .....	34
V.	Czynny udział w konferencjach i zjazdach naukowych .....	35
VI.	Współpraca z jednostkami naukowo-badawczymi .....	35
VII.	Kierowanie projektami badawczymi oraz udział w projektach .....	37
VIII.	Międzynarodowe i krajowe nagrody oraz odznaczenia związane z działalnością naukową .....	38
IX.	Międzynarodowe i krajowe nagrody oraz odznaczenia inne niż wymienione w pkt. VIII .....	38
X.	Promotorstwo i opieka nad naukowymi pracami studenckimi .....	38
XI.	Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze promotora pomocniczego ..	39
XII.	Recenzowanie publikacji naukowych .....	39
XIII.	Udział w szkoleniach i wybranych kursach .....	40
XIV.	Działalność dydaktyczna .....	40
XV.	Działania popularyzujące naukę .....	41
XVI.	Bibliometryczne podsumowanie osiągnięć naukowych .....	42
	Piśmiennictwo .....	42

## **I. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe**

### **Imię i nazwisko: Agnieszka Korga**

**25.05.2004r.** - mgr biotechnologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, Wydział Biologii i Nauk o Ziemi; praca pt: „Heterologiczna nadekspresja dioksygenazy 2-nitropropanu *Hansenula mrakii* w komórkach *Escherichia coli*”, wykonana w Zakładzie Biologii Molekularnej pod kierunkiem prof. Nikodema Grankowskiego

**08.10.2009r.** - stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, praca pt: „Ocena wpływu tetrajodotyroniny na morfologię i wybrane wykładniki równowagi red-oks w sercu i wątrobie oraz przemiany metabolicznej u szczurów otrzymujących doksorubicynę” wykonana w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii Klinicznej pod kierunkiem prof. Elżbiety Korobowicz

**14.12.2009r.** - dyplom ukończenia studiów podyplomowych „Zarządzanie badaniami naukowymi i pracami rozwojowymi w jednostkach naukowych” (Katolicki Uniwersytet Lubelski, Wydział Filozofii)

**29.12.2010r.** - diagnosta laboratoryjny (nr PWZ: 15320) Analityka Medyczna - studia podyplomowe, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej

## **II. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych**

**2005 – 2010** Asystent w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

**2010 – 2013** Asystent w Samodzielnej Pracowni Biologii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

**2013** – do chwili obecnej - Adiunkt w Samodzielnej Pracowni Biologii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (od października 2016r. funkcja pełniącego obowiązki kierownika)

### **III. Wskazanie osiągnięcia naukowego wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14.03.2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym**

#### **1. Tytuł osiągnięcia naukowego:**

#### **Optymalizacja terapii doksorubicyną poprzez związki wpływające na status redoks w warunkach eksperymentalnych**

Uzyskane osiągnięcia naukowe stanowiące podstawę habilitacji zostały przedstawione w monotematycznym cyklu ośmiu prac doświadczalnych, opublikowanych w latach 2012-2019. Łączny współczynnik oddziaływania – IF - wymienionych prac wynosi: **IF=19,411** pkt, łączna punktacja KBN/MNiSW wynosi: **KBN/MNiSW=195** pkt.

#### **2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:**

**H1.** Jarosław Dudka, Renata Gieroba, **Agnieszka Korga\***, Franciszek Burdan, Włodzimierz Matysiak, Barbara Jodłowska-Jędrych, Sławomir Mańdziuk, Elżbieta Korobowicz, Marek Murias. *Different effects of resveratrol on dose-related doxorubicin-induced heart and liver toxicity*. Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2012;2012:606183

**IF=1,722; KBN/MNiSW=40**

*Mój wkład w realizację tej pracy obejmował: udział w opracowaniu założeń badań, zbieranie i analizę danych, statystyczne opracowanie wyników, pomoc w badaniach laboratoryjnych i oznaczeniach biochemicznych, współredagowanie manuskryptu, korespondencję z wydawnictwem i korektę manuskryptu zgodnie z wymaganiami redakcyjnymi. Swój udział szacuję na 40%.*

**H2. Agnieszka Korga\***, Jarosław Dudka, Franciszek Burdan, Justyna Śliwińska, Sławomir Mańdziuk, Katarzyna Dawidek-Pietryka. *The redox imbalance and the reduction of contractile protein content in rat hearts administered with l-thyroxine and doxorubicin*. Oxid. Med. Cell. Longev. 2012;2012:681367

**IF=3,393; KBN/MNiSW=20**

*Mój wkład w realizację tej pracy obejmował: współtworzenie koncepcji i projektu badań, przeprowadzenie doświadczenia na zwierzętach, wykonanie badań molekularnych (western blot), pomoc w badaniach biochemicznych, opracowanie prezentacji wyników, w tym projekt rycin, opracowanie statystyczne wyników, napisanie i zredagowaniu manuskryptu w języku angielskim, korespondencję z wydawnictwem i korektę manuskryptu zgodnie z wymaganiami redakcyjnymi. Swój udział szacuję na 70%.*

**H3.** Justyna Śliwińska, Jarosław Dudka, **Agnieszka Korga**, Franciszek Burdan, Włodzimierz Matysiak, Barbara Jodłowska-Jędrych, Sławomir Mańdziuk, Katarzyna Dawidek-Pietryka. *Tirapazamine-doxorubicin interaction referring to heart oxidative stress and Ca<sup>2+</sup> balance protein levels*. Oxid. Med. Cell. Longev. 2012; 2012: 890826

**IF=3,393; KBN/MNiSW=20**

*Mój wkład w realizację tej pracy obejmował: udział w opracowaniu założeń badań, wykonanie badań molekularnych i interpretację wyników, pomoc w badaniach biochemicznych wraz z interpretacją wyników, opracowanie prezentacji wyników, w tym projekt rycin, opracowanie statystyczne. Swój udział szacuję na 50%.*

**H4. Agnieszka Korga\***, Jarosław Dudka, Franciszek Burdan, Lech Wronecki, Jadwiga Sierocińska-Sawa, Magdalena Iwan, Agnieszka Korobowicz-Markiewicz, Elżbieta Korobowicz *The influence of a thyroxine supplemented diet on selected hepatic redox equilibrium markers, liver morphology and the serum lipid profile in rats treated with doxorubicin*. Post. Hig. Med. Dośw. 2013; 67:143-149

**IF=0,633; KBN/MNiSW=15**

*Mój wkład w realizację tej pracy obejmował: współtworzenie koncepcji i projektu badań, przeprowadzenie doświadczenia na zwierzętach, pomoc w badaniach biochemicznych, opracowanie prezentacji wyników, w tym projekt rycin, opracowanie statystyczne wyników,*

*napisanie i zredagowaniu manuskryptu w języku angielskim, korespondencję z wydawnictwem i korektę manuskryptu zgodnie z wymaganiami redakcyjnymi. Swój udział szacuję na 70%.*

**H5.** Sławomir Mańdziuk, Renata Gieroba, **Agnieszka Korga\***, Włodzimierz Matysiak, Barbara Jodłowska-Jędrych, Franciszek Burdan, Ewa Poleszak, Michał Kowalczyk, Luiza Grzycka-Kowalczyk, Elżbieta Korobowicz, Aleksandra Józefczyk, Jarosław Dudka. *The differential effects of green tea on dose-dependent doxorubicin toxicity.* Food Nutr. Res. 2015; 59:29754

**IF=3,226; KBN/MNiSW=25**

*Mój wkład w realizację tej pracy obejmował: współtworzenie założeń i koncepcji pracy, zbieranie danych i analizę wyników, pomoc w opracowaniu analizy statystycznej, opracowanie graficzne manuskryptu, wybór preparatów histologicznych, współredagowanie manuskryptu, korespondencję z wydawnictwem i korektę manuskryptu zgodnie z wymaganiami redakcyjnymi. Swój udział szacuję na 40%*

**H6.** Sławomir Mańdziuk, Włodzimierz Matysiak, **Agnieszka Korga\***, Franciszek Burdan, Iwona Paśnik, Marcin Hejna, Agnieszka Korobowicz-Markiewicz, Luiza Grzycka-Kowalczyk, Michał Kowalczyk, Ewa Poleszak, Barbara Jodłowska-Jędrych, Jarosław Dudka. *Tirapazamine has no effect on hepatotoxicity of cisplatin and 5-Fluorouracil but interacts with doxorubicin leading to side changes in redox equilibrium.* Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2016; 119:330-340,

**IF=3,176; KBN/MNiSW=25**

*Mój wkład w realizację tej pracy obejmował: współtworzenie założeń i koncepcji pracy, udział w wykonaniu badań laboratoryjnych, analizę statystyczną wyników, współredagowanie manuskryptu, opracowanie graficzne, korespondencję z wydawnictwem i korektę manuskryptu zgodnie z wymaganiami redakcyjnymi. Swój udział szacuję na 40%*

**H7.** **Agnieszka Korga\***, Aleksandra Józefczyk, Grażyna Zgórk, Mateusz Homa, Marta Ostrowska, Franciszek Burdan, Jarosław Dudka. *Evaluation of the phytochemical composition and protective activities of methanolic extracts of Centaurea borysthena and Centaurea daghestanica (Lipsky) Wagenitz on cardiomyocytes treated with doxorubicin.* Food Nutr. Res. 2017; 61:1344077

**IF=2,086; KBN/MNiSW=30**

*Mój wkład w realizację tej pracy obejmował: współtworzenie koncepcji i projektu badań, udział w badaniach laboratoryjnych (badania in vitro), opracowanie wyników, w tym mikrofotografii, opracowanie statystyczne wyników, interpretację i dyskusję otrzymanych wyników, napisanie i zredagowanie w języku angielskim manuskryptu, korespondencję z wydawnictwem i korektę manuskryptu zgodnie z wymaganiami redakcyjnymi. Swój udział szacuję na 70%.*

**H8. Agnieszka Korga\***, Marta Ostrowska, Magdalena Iwan, Mariola Herbet, Jarosław Dudka. *Inhibition of glycolysis disrupts cellular antioxidant defense and sensitizes HepG2 cells to doxorubicin treatment.* FEBS Open BIO 2019, doi: 10.1002/2211-5463.12628

**IF=1,782; KBN/MNiSW=20**

*Mój wkład w realizację tej pracy obejmował: opracowanie koncepcji pracy i określenie zakresu badań, udział w badaniach laboratoryjnych (badania in vitro), opracowanie wyników, opracowanie statystyczne wyników, interpretację i dyskusję otrzymanych wyników, udział w projektowaniu rycin, napisanie i zredagowanie w języku angielskim manuskryptu, korespondencję z wydawnictwem i korektę manuskryptu zgodnie z wymaganiami redakcyjnymi. Swój udział szacuję na 80%.*

---

**\* autor korespondencyjny**

Część wyników opisanych w cyklu prac została zaprezentowana w formie komunikatów na konferencjach i zjazdach naukowych.

Kopie wymienionych prac znajdują się w Załączniku 5. Uzyskałam zgodę Współautorów na wykorzystanie wymienionych publikacji do postępowania habilitacyjnego. Oświadczenia Współautorów określające indywidualny wkład każdego z nich w powstawanie poszczególnych prac znajdują się w Załączniku 6. Analiza bibliometryczna sporządzona przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Lublinie znajduje się w Załączniku 7.

Badania naukowe, opisane w wymienionych publikacjach, prowadzone były w oparciu o środki finansowe uzyskane z Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (działalność statutowa). Podczas realizacji ww. badań wykorzystywano aparaturę naukową zakupioną w ramach projektów finansowanych ze środków Unii Europejskiej „Wyposażenie innowacyjnych laboratoriów prowadzących badania nad nowymi lekami stosowanymi w terapii chorób cywilizacyjnych i nowotworowych” i „Adaptacja oraz wsparcie aparaturowe innowacyjnych laboratoriów naukowo-badawczych Collegium Pathologicum Uniwersytetu Medycznego w Lublinie” realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Rozwój Polski Wschodniej 2007-2013, Osi Priorytetowej i Nowoczesnej Gospodarki, Działanie I.3 Wsparcie Innowacji.

### **3. Omówienie celu naukowego prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego oraz uzyskanych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania**

#### **3.1. Wprowadzenie w tematykę badawczą - istniejący stan wiedzy przed rozpoczęciem badań**

Dokсорubicyna (DOX) jest lekiem z grupy antracyklin, które są szeroko stosowane w terapii przeciwnowotworowej od lat sześćdziesiątych ubiegłego wieku. Mechanizm jej działania polega na hamowaniu topoisomerazy II, polimerazy RNA i DNA, helikaz oraz enzymów naprawczych DNA. DOX „interkaluje” między nici DNA uniemożliwiając syntezę RNA i DNA, a także prowadzi do powstawania podwójnych pęknięć nici DNA [Agudelo i wsp. 2016]. Głównym ograniczeniem w stosowaniu DOX jest jej toksyczność w stosunku do tkanek prawidłowych, a w szczególności kardiotoxyczność oraz w mniejszym stopniu hepatotoxyczność [Simunek i wsp. 2009, Grenier i Lipshultz 1998, Ishak i Zimmerman 1995, Kalender i wsp 2005]. Oddziaływanie na tkanki prawidłowe związane jest ze stresem oksydacyjnym, ponieważ DOX generuje powstawanie reaktywnych form tlenu i azotu. Szereg oksydoreduktaz komórkowych ma zdolność do jednoelektronowej redukcji ugrupowania chinonowego DOX do rodnika semichinonowego. Jest to wysoce niestabilny produkt pośredni, dlatego szybko może przenosić niesparowany elektron na tlen cząsteczkowy wytwarzając anion ponadtlenkowy. Jednocześnie forma semichinonu powraca do macierzystej formy chinonu. Anionorodnik ponadtlenkowy inicjuje kaskadę reakcji wolnych rodników, których produkty obejmują m.in. nadtlenek wodoru (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) i wysoce toksyczny rodnik hydroksylowy (HO •) [Berthiaume i Wallace 2007]. Wytwarzanie reaktywnych form



tlenu przez DOX może również zachodzić w sposób nieenzymatyczny, co wynika ze zdolności cząsteczki leku do chelatowania żelaza. W utworzonym kompleksie,  $Fe^{3+}$  jest zredukowany do  $Fe^{2+}$ . Powstały związek jest wolnym rodnikiem i może przenosić elektron na tlen cząsteczkowy, tworząc anionorodnik ponadtlenkowy, a tym samym inicjować kaskadę reakcji wolnych rodników [Zweier i wsp 1986].

Choć uszkodzenia wywołane stresem oksydacyjnym wiążane są z toksycznością narządową dokсорubicyny, obserwowane są również w komórkach nowotworowych poddanych działaniu tego chemioterapeutyku [Pilco-Ferreto i Calaf 2016, Singal i wsp. 2000, Segredo i wsp. 2014]. Na tej podstawie możemy wnioskować, że efekt jej działania zarówno toksycznego jak i przeciwnowotworowego może być zależny od szeregu czynników oddziałujących na komórkową równowagę redoks. Jest to szczególnie ważne w kontekście oddziaływania dokсорubicyny z innymi lekami w terapii skojarzonej, ze składnikami diety (zwłaszcza suplementami pochodzenia roślinnego) a także działania dokсорubicyny w warunkach zmienionego statusu hormonalnego.

### **Kardiotoksyczność dokсорubicyny**

Toksyczny wpływ DOX na kardiomiocyty jest zależny od dawki chemioterapeutyku. DOX może wywoływać zastoinową niewydolność serca (CHF), gdy skumulowana dawka przekroczy 400–700 mg/m<sup>2</sup> u dorosłych i 300 mg/m<sup>2</sup> u dzieci [Li i Hill, 2014]. Kardiotoksyczność indukowana DOX może się pojawić na każdym etapie leczenia [Hrdina i wsp., 2000]. Ostra kardiotoksyczność występuje podczas aktywnej terapii przeciwnowotworowej i można ją wykryć za pomocą EKG w ciągu 24 godzin, gdzie obserwuje się nietypowe zmiany ST, zmniejszone voltaże zespołów QRS, tachykardię lub przedwczesne uderzenia przedkomorowe [Guglin i wsp., 2009]. Zmiany te zwykle nie są zależne od dawki, mogą ustępować samoistnie lub mogą wykluczać dalszą terapię DOX [Ferrans i wsp., 1997].

Przewlekła kardiotoksyczność jest związana z postępującą dysfunkcją mięśnia sercowego kilka miesięcy lub nawet kilku lat po zakończeniu terapii DOX [Cardinale i wsp. 2005, Christiansen i Autschbach 2006]. Zazwyczaj charakteryzuje się rozwojem dysfunkcji skurczowej lewej komory (LV), która prowadzi do kardiomiopatii rozstrzeniowej i CHF [Menna i wsp., 2007]. Histopatologiczne cechy kardiotoksyczności antracyklin występują głównie w lewej komorze lub przegrodzie międzykomorowej; w ultrastrukturze obserwowany jest obrzęk retikulum sarkoplazmatycznego, wakuolizacja cytoplazmy w obrębie miocytów,

obrządek mitochondrialny, zaburzenia w układzie miofibrili i ostatecznie ich utrata [Ferrans i wsp., 1997].

Opóźniona kardiotoksyczność wywołana przez DOX jest uważana za złożony proces wieloczynnikowy, w którym stres oksydacyjny odgrywa kluczową rolę [Minotti i wsp. 2004]. Ważnym powodem selektywnej podatności kardiomiocytów na toksyczność DOX jest stosunkowo niski poziom enzymatycznej obrony antyoksydacyjnej - od kilkunastu do ponad 20% aktywności wątroby [Chen i wsp. 1994, Julicher i wsp. 1988]. Ponadto DOX zmniejsza aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), a zatem zmniejsza obronę antyoksydacyjną kardiomiocytów (Doroshov i wsp. 1980). Wykazano, że stres oksydacyjny powoduje depolaryzację błony mitochondrialnej, powodując apoptozę [Hasinoff i wsp. 2003, Kim i wsp. 2007]. Inne konsekwencje wytwarzania ROS obejmują martwicę, przebudowę (ang.: remodeling) serca i zmiany w metabolizmie komórek, które obserwuje się również w obecności DOX [Carvalho i wsp. 2014, Segura i wsp. 2015].

Zdefiniowano wiele czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych podczas leczenia antracyklinami, takich jak: łączna kumulacyjna dawka, radioterapia obejmująca obszar śródpiersia, stosowanie innych leków przeciwnowotworowych potencjalnie kardiotoksycznych (np. taksoidy, trastuzumab), organiczne choroby serca, choroba wieńcowa [Lipshultz i wsp. 1995, Nysom i wsp. 1998, Tukenova i Guibout 2010].

Chociaż zidentyfikowano rolę stresu oksydacyjnego w kardiotoksyczności indukowanej DOX, brakuje skutecznych strategii jej zapobiegania. Dotychczas jednym zarejestrowanym lekiem stosowanym w terapii antracyklinami jest deksrazoksan. Nowych czynników protekcyjnych poszukuje się wśród naturalnych ekstraktów roślinnych czy syntetycznych przeciwutleniaczy.

### **Hepatotoksyczność doksorubicyny i zaburzenia metaboliczne**

Wątroba jest narządem, w którym zachodzi intensywny metabolizm DOX, co prowadzi do powstawania nie tylko bardziej toksycznych metabolitów (doxorubicinol), ale także reaktywnych form tlenu. Pomimo względnie wysokiej aktywności układu antyoksydacyjnego w wątrobie (Chen i wsp. 1994, Julicher i wsp. 1988), aktywność reduktazy cytochromu P450 NADPH, kluczowego enzymów w generacji ROS zależnej od DOX, jest relatywnie wysoka [Dudka i wsp. 2005, Dudka 2006]. Hepatotoksyczność wywołana DOX jest rzadka, ale zaburzenia czynności wątroby lub niewydolność mogą nasilać ogólne działanie toksyczne leku; w związku z tym podczas terapii należy monitorować aktywność aminotransferazy

asparaginianowej (AST) i alaninowej (ALT), aktywność fosfatazy alkalicznej i stężenie bilirubiny we krwi. Zaburzenia czynności wątroby czasami wymagają wycofania lub dostosowania dawki DOX, co zwiększa ryzyko niepowodzenia chemioterapii [Aviles i wsp. 1984], ponadto wykazano, że dokсорubicyna może nasilać hepatotoksyczność innych chemioterapeutyków stosowanych w politerapii [Zimmerma 1999].

Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że podawanie dokсорubicyny związane jest ze zwiększonym poziomem cholesterolu całkowitego, triglicerydów i LDL w surowicy krwi. Zaobserwowano również, że całkowite kwasy tłuszczowe, zwłaszcza kwasy tłuszczowe C16-C18, były znacząco podwyższone po podaniu DOX. Podawanie DOX wywołuje również wzrost poziomu glukozy we krwi i glikogenu [Arunachalam i wsp. 2013].

### **3.2. Cel naukowy osiągnięcia badawczego**

Celem badań, których wyniki zostały ujęte w pracach zgłoszonych do postępowania habilitacyjnego, była ocena równoczesnego oddziaływania dokсорubicyny i wybranych związków, którym przypisuje się wpływ na zmiany redoks, na efekt toksyczny i/lub przeciwnowotworowy w warunkach *in vitro* i/lub *in vivo*.

Poszczególne etapy doświadczeń obejmowały:

W zakresie badań toksyczności dokсорubicyny i oceny potencjalnych czynników ryzyka oraz czynników protekcyjnych:

- Ocenę wpływu podwyższonego poziomu tyroksyny na rozwój kardio- i hepatotoksyczności dokсорubicynowej
- Ocenę wpływu równoczesnego podawania dokсорubicyny i tirapazaminy – leku eksperymentalnego o zbliżonych przemianach redoks na kardio- i hepatotoksyczność
- Ocenę właściwości protekcyjnych wybranych substancji pochodzenia roślinnego

W zakresie badań aktywności przeciwnowotworowej dokсорubicyny:

- Określenie mechanizmu synergistycznego działania dokсорubicyny i inhibitorów glikolizy

- Ocenę wpływu ekstraktów roślinnych o wykazanych właściwościach kardioprotekcyjnych na aktywność przeciwnowotworową doksorubicyny

### **3.3. Omówienie wyników prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego**

#### **3.3.1. Potencjalne czynniki ryzyka rozwoju kardiotoxyczności antracyklinowej**

##### *Ocena wpływu podwyższonego poziomu tyroksyny*

Publikacja H2

Analiza głównych mechanizmów odpowiedzialnych za kardiotoxyczność DOX takich jak stres oksydacyjny [Berthiaume i Wallace 2007, Simunek i wsp. 2009] oraz zaburzenia kurczliwości serca [Arai i wsp. 2000, Minotti i wsp. 2004, Olson i wsp. 2005] wskazują, że niektóre z nich mogą być regulowane przez hormony tarczycy (TH). Dlatego wydaje się, że nadczynność tarczycy może być dodatkowym czynnikiem ryzyka kardiotoxyczności antracyklin. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że synteza wielu cząsteczek zaangażowanych w skurcz i rozkurcz serca jest regulowana na poziomie transkrypcji przez TH [Dillmann 2002, Le Bouter i wsp. 2003]. Taki efekt udowodniono dla ekspresji receptora rianodynowego (RyR2) i ATPazy wapniowej siateczki sarkoplazmatycznej (SERCA2), które są odpowiedzialne odpowiednio za skurcz i rozkurcz serca [Arai i wsp. 1991, Jiang i wsp. 2002]. Ponadto TH generują reaktywne formy tlenu (ROS), które są cząsteczkami sygnałowymi w regulacji funkcji RyR2 i SERCA2 [Zima i wsp. 2004, Zima i wsp. 2006, Zissimopoulos i wsp. 2007]. W nadmiernej syntezie ROS [Li i wsp. 2001, Araujo i wsp. 2006] pośredniczą aktywne metabolity tyroksyny (T4): (3,3'-5) trijodotyronina (T3) i 3,5-dijodotyronina (T2) w krótkoterminowym mechanizmie spowodowanym aktywacją allosteryczną oksydazy cytochromu c [Lanni i wsp. 2001] i zależna od T3 sygnalizacja indukująca syntezę enzymów zaangażowanych w funkcję mitochondriów, na przykład białek łańcucha oddechowego. Powoduje to przyspieszenie mitochondrialnego zużycia O<sub>2</sub> [Fernandez i wsp. 1985], a w konsekwencji do zwiększonego wytwarzania anionorodnika ponadtlenkowego (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) i H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [Fernández i Videla 1993]. Nadmierna synteza ROS zależna od T3 [López-Torres i wsp. 2000, Venditti i Di Meo 2006] może również wzrosnąć z powodu transkrypcyjnej aktywacji przez T3 enzymów zależnych

od NADPH: reduktazy cytochromu P450 (P450R) [Ram i Waxman 1992, Liu i Waxman 2002], oksydazy [Fernandez i wsp. 1985] i syntazy tlenku azotu (NOS) [Fernández i wsp 1995]. TH kontrolują również produkcję kluczowych enzymów odpowiedzialnych za syntezę NADPH, który jest niezbędna dla obrony przed stresem oksydacyjnym w mechanizmie regeneracji glutationu [Lombardi i wsp. 2000, Jain i wsp. 2003]. Należy podkreślić, że NADPH jest źródłem ROS (jako kofaktor P450R, NOS i oksydazy NADPH), a jednocześnie jest niezbędnym czynnikiem obrony przed stresem oksydacyjnym. Generowanie ROS w obecności DOX jest ściśle związane z jednoelektronową redukcją katalizowaną przez enzym zależny od NADPH kontrolowany przez T4 [Mansour i wsp. 2003, Zhao i wsp. 2010] i inne [Yee i Pritsos 1997]. Z drugiej strony, zaburzenie kurczliwości serca wywoływane przez DOX może być przynajmniej częściowo związane ze zmianami w ekspresji i aktywności RyR2 i SERCA2 [Arai i wsp. Olson i wsp. 2005].

W związku z tym, że TH regulują ekspresję genów związanych z kurczliwością komórek mięśnia sercowego, a także genów kodujących enzymy kluczowe dla zachowania równowagi redoks można przypuszczać, że wpływ DOX na te procesy może być inny u pacjentów z hipertyreozą i eutyreozą. W związku z tym, może to mieć znaczenie kliniczne, czy wysoki poziom TH jest istotnym czynnikiem ryzyka dla kardiotoksyczności antracyklin. Celem badań była ocena wpływu suplementacji diety tyroksyną na markery stresu oksydacyjnego, morfologię oraz markery uszkodzenia mięśnia sercowego u szczurów przyjmujących doksorubicynę. W pracy oceniono także ekspresję białek ATPazy wapniowej SERCA2 i kanału rianodynowego RyR2, regulujących odpowiednio skurcz i rozkurcz mięśnia sercowego, których synteza jest zaburzana przez leki z grupy antracyklin i kontrolowana przez TH.

Szczury otrzymywały przez dziesięć tygodni (1 raz w tygodniu) *i.p.* doksorubicynę w dawce 1,5mg/kg m.c. W innych grupach szczury oprócz doksorubicyny otrzymywały tyroksynę w wodzie do picia o stężeniu 0,2 i 2 mg/l. Podawanie tyroksyny rozpoczęto tydzień przed aplikowaniem pierwszej dawki doksorubicyny, a zakończono 3 tygodnie po podaniu ostatniej dawki chemioterapeutyku. Materiał do badań pobierano po trzech tygodniach od podania ostatniej dawki doksorubicyny.

Na podstawie oceny histopatologicznej i markerów biochemicznych oznaczanych we krwi wykazano, podobnie jak w pozostałych grupach badanych, brak obecności martwicy kardiomiocytów u szczurów przyjmujących tyroksynę z doksorubicyną. Nie stwierdzono istotnych zmian w zaburzeniach morfologii mięśnia sercowego wywołanych działaniem doksorubicyny, gdy szczury przyjmowały pożywienie suplementowane tyroksyną. Obecność

tyroksyny w diecie szczurów otrzymujących doksorubicynę prowadziła do powstania zaburzeń redoks w mięśniu sercowym o czym świadczyła wyższa peroksydacja lipidów i obniżone stężenie NADPH, których nie stwierdzono gdy podawano wyłącznie doksorubicynę. W mięśniu sercowym szczurów otrzymujących tyroksynę z doksorubicyną, stresowi oksydacyjnemu towarzyszyło zmniejszenie ilości białka SERCA2 i pogłębienie spadku ilości białka RyR2 w stosunku do szczurów otrzymujących wyłącznie doksorubicynę, czego konsekwencją mogą być zmiany kurczliwości mięśnia sercowego.

Podsumowując, zwiększony poziom tyroksyny u pacjentów leczonych doksorubicyną może być dodatkowym czynnikiem ryzyka rozwoju kardiotoxyczności ze względu na zaburzenia równowagi redoks oraz możliwe zaburzenia kurczliwości kardiomiocytów.

### *Ocena wpływu równoczesnego podawania doksorubicyny i tirapazaminy*

#### Publikacja H3

Tirapazamina (TP), to lek eksperymentalny, zaprojektowany specjalnie do zwalczania niedotlenionych komórek nowotworowych, które często są odporne na klasyczną radioterapię i chemioterapię [Brown 1999, Hong i wsp. 2011], Lek ma umiarkowaną aktywność przeciwnowotworową w normoksji [Reddy i Williamson 2009], ale jak udowodniono w wielu badaniach eksperymentalnych, w połączeniu z klasycznymi chemioterapeutykami i radioterapią może zwiększyć skuteczność przeciwnowotworową w porównaniu z leczeniem wyłącznie klasycznymi chemioterapeutykami [Dorie i Brown 1997, Marcu i Olver 2006] i tym samym dając nadzieję na zastosowanie go jako adiuwanta.

Oba leki TP i DOX przechodzą podobne przemiany metaboliczne związane ze statusem redoks. Szlaki metaboliczne TP w warunkach normoksji i DOX są związane z jednoelektronową redukcją z utworzeniem odpowiednio rodników TP\* lub DOX\* [Bachur i wsp. 1978, Wouters i wsp. 2001]. Wiele enzymów zależnych od NADPH i NADH katalizujących tę reakcję jest wspólnych dla DOX i TP, na przykład reduktazy NADPH cytochromu P450 [Jounaidi i Waxman 2000, Doroshow 1983], NOS [Mansour i wsp. 2003, Chinje i wsp. 2003, Fogli i wsp. 2004], oksydaza NADPH [Walton i Workman 1990, Deng i wsp. 2007, Zhao i wsp. 2010] i katalaza [Elwell i wsp. 1997, Yee i Pritsos 1997]. W kolejnym etapie TP\* i DOX\* są ponownie utleniane do związku macierzystego i jednocześnie powstaje rodnik ponadtlenkowy ( $O_2^{\cdot-}$ ). Ten cykl reakcji może powtarzać się wiele razy, prowadząc do nadprodukcji  $O_2^{\cdot-}$ , która może być źródłem nadtlenu wodoru i znacznie bardziej

toksycznego rodnika hydroksylogowego [Minotti i wsp. 2004]. Te reaktywne formy tlenu (ROS) są odpowiedzialne za stres oksydacyjny. Udowodniono, że niektóre wykładniki kardiotoxyczności zależne od ROS obserwuje się również po podaniu DOX [Giordano 2005, Dudka 2006, Tsutsui i wsp. 2011]. Wśród nich są zaburzenia równowagi wewnątrzkomórkowej  $Ca^{2+}$  [Sumandea i Steinberg 2011], zaburzenia czynności mitochondriów [Lebrecht i Walker 2007], śmierć kardiomiocytów [Zhang 2009] i remodeling serca [Takimoto i Kass 2007], co ostatecznie prowadzi do zaburzeń kurczliwości i niewydolności serca [Fulbrigt 2011, Feola i wsp. 2011, Sumandea i Steinberg 2011]. Zaburzenia związane z ROS w wewnątrzkomórkowej równowadze  $Ca^{2+}$  skutkujące zaburzeniami kurczliwości serca są częściowo związane z potranskrypcyjną regulacją RyR2 i SERCA2 [Kaplan i wsp. 2003, Zima i wsp. 2006, Shi i wsp. 2011, Hool 2008]. Stwierdzono również regulację transkrypcji obu białek, w której pośredniczy DOX [Arai i wsp. 1998, Olson i wsp. 2005]. Podsumowując, DOX i TP są zaangażowane w ten sam rodzaj jednoelektronowej redukcji, co skutkuje nadprodukcją ROS. W świetle mechanizmów zależnych od ROS odpowiedzialnych za kardiotoxyczność możliwe jest, że TP zmienia odpowiedź kardiomiocytów na DOX. Dlatego, jeśli istnieje interakcja między tymi dwoma lekami, może to mieć znaczenie kliniczne.

Celem badania była ocena stresu oksydacyjnego i martwicy kardiomiocytów u szczurów, którym jednocześnie podawano tirapazaminę i doksorubicynę. Ponadto, ze względu na niekorzystny wpływ doksorubicyny na RyR2 i SERCA2, oceniono również zawartość tych białek. Szczury otrzymywały przez sześć tygodni (1 raz w tygodniu) *i.p.* doksorubicynę w dawce 1,8mg/kg oraz tirapazaminę w dawce 5 i 10 mg/kg m.c. Materiał do badań pobierano tydzień po podaniu ostatniej dawki leków.

Wyniki badań wykazały ochronny wpływ TP na stres oksydacyjny i poziom białka RyR2 zaburzony przez DOX. Nie stwierdzono addytywnego wpływu na martwicę kardiomiocytów, u szczurów poddanych działaniu obu leków jednocześnie. Nie stwierdzono zmian stężenia NADPH w żadnej grupie otrzymującej tylko DOX lub TP. Ponadto znaczny wzrost odnotowano w grupie 10TP + DOX w porównaniu z kontrolą i DOX. Ten obserwowany efekt jest prawdopodobnie wynikiem mechanizmu adaptacyjnego umożliwiającego nadprodukcję NADPH, na przykład przez G6PDH i enzym jabłczanowy. Stosunek GSH/GSSG zależny od NADPH był wyższy nie tylko w 10TP + DOX, ale w każdej badanej grupie stwierdzono ponad dwukrotny wzrost w stosunku do kontroli. Normalny poziom NADPH i jednocześnie wyższy stosunek GSH/GSSG w pozostałych grupach wskazuje, że zdolność fizjologiczna regeneracji GSH zależnej od NADPH jest bardzo

skuteczna. Okazało się, że stężenie MDA + 4HNE było również wyższe w każdej badanej grupie, a zatem stosunek GSH /GSSG nawet na wyższym poziomie nie był wystarczający, aby zmniejszyć poziom peroksydacji lipidów, a stres oksydacyjny był nadal obecny nawet tydzień po ostatniej dawce. Ponadto wykazano, że peroksydacja lipidów w sercach szczurów, którym podawano DOX, była czterokrotnie wyższa w porównaniu z kontrolą. Podawanie TP u zwierząt otrzymujących DOX zmniejszyło poziom peroksydacji lipidów, co sugeruje ochronny wpływ TP.

Podsumowując, badanie wykazało zależne od dawki oddziaływanie pomiędzy TP i DOX dotyczące stresu oksydacyjnego w mięśniu sercowym i stężenia białek biorących udział w skurczu mięśnia sercowego. Pozostaje otwarte pytanie, czy obserwowane zmiany są trwałe czy też po dłuższym czasie są odwracalne. Z tego powodu niezbędne są dalsze badania o różnym czasie po ostatecznej dawce obu leków, aby ocenić wpływ tej interakcji na funkcję serca.

### **3.3.2. Ocena właściwości kardioprotekcyjnych wybranych substancji pochodzenia roślinnego**

*Model in vivo* ( publikacja H1 i H5)

Resweratrol (3,5,4'-trihydroksystilben) należy do grupy polifenoli, występuje w niektórych roślinach rosnących w krajach śródziemnomorskich (winogrona), w mniejszej Azji (ciemniernik) oraz Japonii (rdest) i jest łatwo dostępny jako suplement diety. Resweratrol był badany w wielu badaniach klinicznych [Patel i wsp. 2011, Smoliga i wsp. 2011] i wykazał działanie przeciwnowotworowe [Aggarwal i wsp. 2004, Rezk i wsp. 2006], kardioprotekcyjne [Das i wsp. 2006, Luther i wsp. 2011] i aktywność antyoksydacyjną [Ungvari i wsp. 2010, Kumar i wsp. 2011, Roy i wsp. 2011]. Wcześniejsze badania wykazały, że resweratrol chroni przed uszkodzeniami oksydacyjnymi w komórkach szczurzych płodów (H9c2) [Cao i Li 2004] i zapobiega kardiotoxycywności DOX przez stabilizację mitochondriów [Brookins Danz i wsp. 2009]. W związku z tym resweratrol o działaniu antyoksydacyjnym i przeciwnowotworowym może być dodatkowo przyjmowany jako suplement przez pacjenta leczonego doksorubicyną. Z tego względu wydaje się uzasadnione podjęcie badań nad wzajemnym wpływem leku i związku naturalnego nad działaniem toksycznym.

Zielona herbata (GT), otrzymywana z liści *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (Fam. Theaceae), jest w dużej mierze wykorzystywana ze względu na jej potencjalne korzyści



zdrowotne, takie jak zmniejszenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i utrata masy ciała [Mazzanti i wsp. 2015]. GT jest bogata w polifenole, które charakteryzują się właściwościami antyoksydacyjnymi [Sarma i wsp. 2008, Afzal i wsp. 2015]. Wśród nich największą uwagę przyciągają katechiny, ponieważ wykazują one aktywność antyoksydacyjną u zwierząt i ludzi [Graham 1992]. Właściwości te są związane ze zmiataniem wolnych rodników i kompleksowaniem żelaza [Mandel i wsp. 2008]. Kompleksowanie żelaza zapobiega reakcji Fentona, która generuje bardziej agresywny rodnik hydroksylowy [Erba i wsp. 1999]. Biorąc pod uwagę te właściwości katechin, podobnie jak w przypadku resweratrolu można oczekiwać, że będą zmniejszać skutki stresu oksydacyjnego oraz normalizować wskaźniki uszkodzenia mięśnia sercowego, zmienione działaniem doksorubicyny.

Celem badania była ocena wpływu resweratrolu oraz bezkofeinowego ekstraktu zielonej herbaty na morfologię i wybrane wykładniki zaburzeń równowagi redoks serca. Ponadto oznaczono parametry biochemiczne surowicy pomocne w ocenie funkcji tego narządu. Doksorubicynę podawano raz w tygodniu przez okres 7 tygodni w dawce 1 i 2 mg/kg masy ciała jednocześnie z resweratrolem (20 mg/kg paszy) lub bezkofeinowym ekstraktem zielonej herbaty w wodzie do picia (w przybliżeniu 16 mg/kg m.c./dzień). Suplementację diety rozpoczęto na jeden tydzień przed podaniem DOX i kontynuowano przez cały czas trwania doświadczenia

Obserwowano różne działania resweratrolu na morfologię serca, które było zależne od dawki doksorubicyny (Publikacja nr 1). Resweratrol wzmocnił morfologiczne niekorzystne zmiany w sercu szczurów, którym podano niższą dawkę DOX i osłabił cechy patologiczne, gdy dawka leku chemioterapeutycznego była wyższa. Jednakże, porównując grupy DOX z DOX + RV, można stwierdzić, że zmianom cech morfologicznych serca nie towarzyszy stres oksydacyjny, zatem stres oksydacyjny szczurów podawanych działaniu DOX i resweratrolu odgrywa ważną, ale nie kluczową rolę w zmianach morfologicznych. Było to wyraźnie widoczne w grupach 2DOX + RV, gdy stężenie MDA + 4HNE było najwyższe wśród wszystkich badanych grup, ale martwica w sercu oceniana histopatologicznie i biochemicznie (FABP) była znacznie zmniejszona. Ponadto stwierdzono, że normalizujący wpływ resweratrolu odnosi się do funkcji kurczliwości. Wyższa dawka doksorubicyny znacznie podwyższyła poziom BNP we krwi, ale resweratrol podawany razem z 2DOX znacznie zmniejszył poziom BNP. Podsumowując, wyniki te dają nadzieję, że przyszłe badania z wyższymi dawkami resweratrolu mogą poprawić toksyczność związaną z doksorubicyną w szerszym zakresie.

W przypadku GT (Publikacja nr 5) podawany ekstrakt hamował stres oksydacyjny wywołany przez DOX; również niekorzystne zmiany histopatologiczne w sercu zostały złagodzone przez GT przy wyższej dawce DOX i zwiększone u szczurów leczonych mniejszą dawką leku. Spośród wszystkich badanych parametrów biochemicznych, znaczna ochrona GT przed zmianami wywołanymi DOX została wykazana w przypadku FABP i BNP w surowicy krwi oraz poziomu SOD w sercu. Wyniki wskazują na rozbieżny wpływ GT zależny od dawki kumulacyjnej DOX. W związku z tym konieczne są dalsze badania, aby ocenić wpływ GT na zależne od dawki DOX zaburzenie czynności serca w dłuższych okresach od zakończenia terapii DOX.

#### *Model in vitro* (Publikacja H7)

W medycynie ludowej rośliny z rodzaju *Centaurea* były używane jako naturalne leki do zmniejszania bólu, stanów zapalnych w reumatoidalnym zapaleniu stawów, hipertermii, bólów głowy i hemoroidów. Według licznych doniesień te taksony są potencjalnym źródłem naturalnych antyoksydantów stosowanych w zapobieganiu i leczeniu chorób, w które zaangażowane są reaktywne formy tlenu [Erol-Dayi i wsp. 2011]. Od kilku lat w Katedrze Farmakognozji z Zakładem Roślin Leczniczych (Uniwersytet Medyczny w Lublinie) z którą współpracuję, przeprowadzone są badania chemotaksonomiczne dotyczące składu chemicznego związków polifenolowych u niektórych przedstawicieli rodzaju *Centaurea* L., wraz z badaniem ich potencjału biologicznego.

Na podstawie wstępnych analiz fitochemicznych do badań wykorzystano dwa ekstrakty roślin rodzaju *Centaurea* otrzymanych z nadziemnych części dwóch gatunków *C. borysthena* Gruner i *C. daghestanica* (Lipsky) Wagenitz. Zastosowano ekstrakty metanolowo-wodne (3: 7, obj./obj.) o najbogatszym składzie składników polifenolowych. Badania przeprowadzono w warunkach *in vitro* na linii komórkowej szczurzych kardiomiocytów płodowych H2C9. Na podstawie analizy żywotności komórek, parametrów stresu oksydacyjnego oraz potencjału błony mitochondrialnej wykazano korzystny wpływ badanych ekstraktów na komórki poddane działaniu doksorubicyny w stężeniu 5 $\mu$ M. Otrzymane wyniki były podstawą 2 patentów krajowych (232118 i 232119). Ponadto planowana jest kontynuacja badań w warunkach *in vivo*.

### 3.3.3. Potencjalne czynniki ryzyka rozwoju hepatotoksyczności

#### *Ocena wpływu podwyższonego poziomu tyroksyny (Publikacja H4)*

Związane z terapią DOX zmiany redoks mogą prowadzić do zaburzeń równowagi przemian anabolicznych i katabolicznych. Z drugiej strony, hormony jodotyroninowe syntetyzowane przez tarczycę są bardzo ważne dla utrzymania takiej równowagi, szczególnie w odniesieniu do lipidów. Istnieją dowody, że w aktywacji syntezy wolnych rodników pośredniczą zmiany TH [Fernández i wsp. 2006, Messarah i wsp. 2011]. Sugeruje to, że hormony te mogą modyfikować reakcję organizmu w zakresie stresu oksydacyjnego za pośrednictwem doksorubicyny, co pociąga za sobą zmiany w bilansie lipidów. Potwierdzenie tych założeń może mieć potencjalne znaczenie w praktyce klinicznej dla zmian wątrobowych wywoływanych przez antracykliny u osób z zaburzeniami równowagi TH. Wspólnym celem oddziaływania doksorubicyny i TH na syntezę ROS są mitochondria. Lek hamuje pierwszy kompleks mitochondrialny transportu elektronów [Sumunek i wsp. 2009], a tyroksyna, poprzez swój metabolit T2, reguluje powstawanie ATP [Mangiullo i wsp. 2010, Cavallo i wsp. 2011]. Każda zmiana w szybkości transportu elektronów w mitochondrialnym łańcuchu oddechowym powoduje nadprodukcję ROS [Inoue i wsp. 2003, Poljsak 2011]. Jednakże, podczas gdy doksorubicyna wywiera tylko efekt peroksydacyjny poprzez syntezę ROS i zużycie NADPH na własną bioaktywację [Sumunek i wsp. 2009], TH, poza efektem peroksydacyjnym poprzez regulację funkcji mitochondriów, regulują również syntezę działającego antyoksydacyjnie NADPH, niezbędnego do regeneracji glutationu. Tyroksyna aktywuje G6PDH i enzym jabłczanowy, które są głównym źródłem komórkowego NADPH [Dozin i wsp. 1985, Song i wsp. 1988]

Celem badań była ocena wpływu suplementacji diety tyroksyną na zaburzenia równowagi redoks, morfologię oraz parametry uszkodzenia wątroby u szczurów przyjmujących doksorubicynę. Ponadto przebadano wpływ skojarzonego podawania DOX i tyroksyny na przyrosty masy ciała, a we krwi oceniono wybrane parametry przemiany metabolicznej.

Suplementacja diety tyroksyną u zwierząt przyjmujących DOX prowadziła do nasilenia stresu oksydacyjnego w wątrobie. Jednocześnie u zwierząt, którym podawano DOX i T4 obserwowano niższe stężenie glutationu całkowitego w porównaniu do kontroli, co może wskazywać na zakłócenie systemu antyoksydacyjnego. Ocena morfologiczna wątroby nie wykazała jednak oznak martwicy ani stłuszczenia. Stwierdzono natomiast normalizujący

wpływ tyroksyny na obecność depozytów glikogenu, obserwowanych po podawaniu doksorubicyny. Równoczesne podawanie niższej dawki tyroksyny wraz z doksorubicyną wpłynęło na obniżenie stężenia triglicerydów (TG) oraz podwyższenie frakcji LDL cholesterolu. Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować, że podwyższony poziom hormonów tarczycy jest prawdopodobnym czynnikiem ryzyka rozwoju hepatotoksyczności u pacjentów leczonych doksorubicyną.

#### *Ocena wpływu równoczesnego podawania doksorubicyny i tirapazaminy (Publikacja H6)*

Jak wspomniano powyżej, tirapazamina wykazuje kilkadziesiąt, a nawet sto razy wyższą cytotoksyczność wobec wielu nowotworów w warunkach beztlenowych w porównaniu do warunków tlenowych [Zeman i wsp. 1986, Johnson i wsp. 2014]. Ponadto udowodniono, że w połączeniu z klasycznymi chemioterapeutykami i radioterapią lek może zwiększyć skuteczność przeciwnowotworową w porównaniu z leczeniem samymi klasycznymi chemioterapeutykami [Marcu i Olver 2006]. Ponieważ wszystkie prawidłowe komórki w warunkach fizjologicznych występują w normoksji, leki podobne do tirapazaminy mogą stanowić obiecujący selektywny środek przeciwnowotworowy w klasycznym schemacie terapeutycznym. Więcej uwagi należy poświęcić równoczesnemu działaniu doksorubicyny i tirapazaminy, ponieważ oba środki są zaangażowane w bardzo podobny cykl redoks generujący wolne rodniki i można oczekiwać synergistycznego oddziaływania efektu oksydacyjnego. Biorąc pod uwagę fakt, że enzymy odpowiedzialne za jednorodną redukcję obu leków występują w dużej ilości w wątrobie [Dudka i wsp. 2005], należy spodziewać się działania hepatotoksycznego.

Celem badania była ocena markerów hepatotoksyczności u szczurów, którym jednocześnie podawano tirapazaminę i doksorubicynę. Szczury otrzymywały przez sześć tygodni (1 raz w tygodniu) *i.p.* doksorubicynę w dawce 1,8mg/kg oraz tirapazaminę w dawce 5 i 10 mg/kg m.c. Materiał do badań pobierano tydzień po podaniu ostatniej dawki leków. Wyniki tych badań potwierdziły wcześniejsze oczekiwania – w grupie gdzie tirapazamina w wyższej dawce była stosowana z doksorubicyną, produkty peroksydacji lipidów (LPO), poziom NADPH i ekspresja reduktazy HMG-CoA były znacząco podwyższone w porównaniu z grupą DOX 1 tydzień po odstawieniu leku, to znaczy w przypadku, gdy lek był wydalany z organizmu. Oznaczenia poziomu trójglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz glukozy zarówno w surowicy krwi jak i w wątrobie, nie wykazały istotnych zmian między zwierzętami, którym podawano DOX łącznie z TP a grupą przyjmującą samą DOX.

Podsumowując, tirapazamina oddziałuje z doksorubicyną, co prowadzi do zmian ubocznych w równowadze redoks i peroksydacji lipidów, ale efekty te nie są wystarczająco nasilone, aby wykluczyć tę kombinację leków z dalszych badań.

### **3.3.4. Ocena właściwości hepatoprotekcyjnych wybranych substancji pochodzenia roślinnego**

Publikacja H1 i H5

Uważa się, że wiele tradycyjnych leków i innych naturalnych produktów ma korzystny wpływ na wątrobę i chroni wątrobę przed zmianami patologicznymi [Girish i Pradhan, 2011, Zhao i wsp. 2014; Seeff i wsp. 2015]. Pomimo faktu, że próby kliniczne wielu takich związków okazały się nieskuteczne [Seeff i wsp. 2015], samoleczenie produktami ziołowymi jest powszechne wśród pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby. Wśród produktów naturalnych, które zostały przebadane pod kątem ich potencjalnego działania hepatoprotekcyjnego, jednym z najbardziej popularnych jest resweratrol. Co ważne, w licznych modelach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że resweratrol chroni przed uszkodzeniami wątroby, w tym hepatotoksycznością powodowaną przez leki i inne ksenobiotyki (Bishayee i wsp. 2010). Najczęściej proponowanym mechanizmem hepatoprotekcyjnego działania resweratrolu jest działanie antyoksydacyjne. Wydaje się, że resweratrol zmniejsza stres oksydacyjny poprzez bezpośrednie zmiatanie wolnych rodników lub zwiększanie aktywności enzymów antyoksydacyjnych w komórkach, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza i peroksydaza glutationowa. Ponadto resweratrol wpływa na enzymy metabolizujące leki fazy I i II. Zarówno badania *in vitro*, jak i modele zwierzęce wykazały, że resweratrol hamuje aktywność enzymów CYP, jak również ich ekspresję przez różne czynniki jądrowe [Baur i Sinclair, 2006].

Dodatkowo wywoływane przez polifenole zmiany równowagi redoks wpływają na metabolizm komórek. Polifenole GT modulują aktywność niektórych enzymów odpowiedzialnych za syntezę cholesterolu i trójglicerydów, na przykład karboksylazę acetylo-Co-A i reduktazę HMG-CoA - główny cel dla farmakologicznego działania statyn (Abe i wsp. 2000, Lee i wsp. 2008).

Celem badań była ocena wpływu resweratrolu oraz bezkofeinowego ekstraktu zielonej herbaty na morfologię i wybrane wykładniki zaburzeń równowagi redoks wątroby a także

oznaczono parametry biochemiczne surowicy pomocne w ocenie funkcji wątroby. Oceniono także zmiany masy ciała i wybrane parametry biochemiczne związane z przemianą materii rutynowo oznaczane w praktyce klinicznej. Działanie protekcyjne resweratrolu i GT na morfologię wątroby, przy braku korzystnego działania w odniesieniu do peroksydacji lipidów sugeruje, że zaburzenia w budowie tego narządu nie były bezpośrednio zależne od zmian równowagi redoks. Mimo braku morfologicznych cech stłuszczenia wątroby, resweratrol i wyciąg z zielonej herbaty nasilał niekorzystny wpływ doksorubicyny na wzrost stężenia triglicerydów i cholesterolu całkowitego w surowicy szczurów. Nie stwierdzono korzystnego wpływu preparatów naturalnych polifenoli na ograniczenie przyrostów masy ciała wywoływanych przez doksorubicynę. Ponadto stwierdzono, że wyższe stężenia trójglicerydów u szczurów otrzymujących DOX, przynajmniej w części są spowodowane uwalnianiem ich depozytów z tkanki tłuszczowej.

### **3.3.5. Określenie mechanizmu synergistycznego działania doksorubicyny i inhibitorów glikolizy**

Publikacja H8

W ostatnich latach hamowanie glikolizy stało się jedną z ważniejszych strategii w terapii przeciwnowotworowej. Chociaż fakt, że komórki nowotworowe wykazują zwiększoną glikolizę, jest znany od lat 20 XX wieku, ostatnie dekady przyniosły wyjaśnienie biologicznego znaczenia tego zjawiska. Wykazano, że intensywna glikoliza, nawet przy dostępności tlenu (glikoliza tlenowa; efekt Warburga), zapewnia ATP, czynniki redukcyjne (NADPH) i substraty do syntezy kwasów nukleinowych, lipidów i aminokwasów w intensywnie dzielących się komórkach [DeBerardinis i wsp. 2008, Koppenol i wsp. 2011, Upadhyay i wsp. 2013]. Ponieważ mitochondrialna fosforylacja oksydacyjna (OXPHOS) jest tłumiona w komórkach nowotworowych, glikoliza staje się ich głównym źródłem ATP. Z tego powodu hamowanie glikolizy może selektywnie pozbawiać komórki nowotworowe ATP i substratów do syntezy makromolekuł, pozostawiając prawidłowe komórki wytwarzające ATP w cyklu kwasu trikarboksylowego (TAC) nienaruszone [Kondoh 2008, Buchakjian i Kornbluth 2010, Cairns i wsp. 2011]. Docelowe enzymy obejmują heksokinazę (HK, EC: 2.7.1.1), fosfofruktokinazę (PFK, EC: 2.7.1.11), kinazę pirogronianową (PK, EC: 2.7.1.40), dehydrogenazę mleczanową (LDH, EC: 1.1.1.27) i kinazę dehydrogenazy pirogronianowej (PDK, EC: 2.7.11.2). Różne małowcząsteczkowe inhibitory enzymów glikolitycznych

wykazują znaczącą aktywność przeciwnowotworową zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* [Sheng i Tang 2016]. Większość z nich znajduje się w fazie badań przedklinicznych, jednak niektóre z nich, np. 2-deoksyglukoza (2-DG), dichlorooctan (DCA) są testowane w badaniach klinicznych. Oprócz tego, że inhibitory glikolizy są toksyczne dla komórek nowotworowych, wykazano również, że wzmacniają one działanie rutynowo stosowanych chemioterapeutyków, zwłaszcza przeciwko komórkom nowotworowym z uszkodzonymi mitochondriami lub w warunkach niedotlenienia [Xu i wsp. 2005]. W ostatnich latach pojawiło się kilka doniesień na temat uwrażliwienia komórek nowotworowych na doksorubicynę (DOX) poprzez hamowanie glikolizy, jednak mechanizm tego zjawiska nie został jeszcze w pełni wyjaśniony [Nakano i wsp. 2011, Bean i wsp. 2014].

Jak wspomniano wyżej jeden z mechanizmów działania DOX polega na wytwarzaniu reaktywnych form tlenu (ROS), co prowadzi do apoptozy zarówno w komórkach nowotworowych, jak i prawidłowych. Chociaż stres oksydacyjny jest częściej rozważany w kontekście kardiotoxyczności antracyklin [Singal i sp. 2000, Segredo i wsp. 2014], odgrywa on również znaczącą rolę w komórkach nowotworowych, które zazwyczaj wykazują wyższy poziom ROS niż prawidłowe komórki [Oberley i wsp. 1981]. Zwiększony poziom ROS i uszkodzeń oksydacyjnych są kluczowe w zwiększaniu częstości mutacji, aktywowaniu onkogenów, zwiększaniu przeprogramowania metabolicznego i progresji nowotworu [Sullivan i Chandel 2014]. Stres oksydacyjny zmienia również mikrośrodowisko guza, co ułatwia uzyskanie składników odżywczych i pobudza wzrost, nadtlenuk wodoru wytwarzany przez tkankę guza może zainicjować zniszczenie prawidłowej tkanki otaczającej guz [Martinez-Outschoorn i wsp. 2010]. Z powodu tej znaczącej zależności od produkcji ROS, komórki nowotworowe są bardziej podatne na dalsze zaburzenia ich statusu redoks niż komórki prawidłowe [Sznarkowska i wsp. 2017]. W związku z tym, ze względu na zwiększony poziom obrony antyoksydacyjnej w komórkach nowotworowych, strategia terapeutyczna wykorzystująca to zjawisko powinna opierać się nie tylko na wytwarzaniu ROS, ale także na hamowaniu systemu obrony antyoksydacyjnej [Gorrini i wsp. 2013]. Inhibitory glikolizy, zwłaszcza inhibitory heksokinazy, mogą działać w ten sposób, ponieważ blokują przepływ głównego substratu do szlaku pentozofosforanowego. Pozbawiając komórkę NADPH, ograniczają jej siłę redukującą i obronę antyoksydacyjną. Z tego powodu postawiono hipotezę, że stres oksydacyjny może odgrywać kluczową rolę w synergistycznym działaniu inhibitorów glikolizy i DOX.

Celem pracy była ocena markerów stresu oksydacyjnego i zdolności antyoksydacyjnych komórek nowotworowych poddanych działaniu doksorubicyny przy

jednoczesnym hamowaniu glikolizy. Komórki HepG2 traktowano doksorubicyną w stężeniu 1  $\mu$ M i jednym z trzech inhibitorów glikolizy: 2-deoksyglukozą, dichlorooctanem lub 3-promopirogronianem w stężeniach przy których w badaniach wstępnych obserwowane synergistyczne działania z DOX. Aby ocenić możliwe mechanizmy interakcji, przebadano ekspresję mRNA wybranych genów związanych z metabolizmem energetycznym i obroną antyoksydacyjną, a także markery stresu oksydacyjnego oraz poziomy GSH i NADPH. Dodatkowo zmierzono zużycie glutaminy w medium hodowlanym - jest to alternatywne do glukozy, ważne źródła energii, substratów do syntezy makromolekuł oraz obrony antyoksydacyjnej w postaci GSH i NADPH. Ponadto obok zwiększonego zużycia glukozy na drodze glikolizy, zwiększone zużycie glutaminy jest również istotną cechą komórek nowotworowych. Wykazano, że chemioterapeutyk i inhibitory glikolizy indukowały stres oksydacyjny i związane z tym uszkodzenia komórek HepG2. Jednak jednoczesne działanie obu czynników spowodowało jeszcze większą peroksydację lipidów i znaczne zmniejszenie poziomów GSH i NADPH. Ponadto, w obecności leku i inhibitora, komórki HepG2 miały zmniejszoną zdolność do pobierania glutaminy. Wyniki te wskazują, że komórki poddane działaniu doksorubicyny przy jednoczesnym hamowaniu glikolizy miały znacznie zmniejszoną zdolność do wytwarzania NADPH i obrony antyoksydacyjnej.

Wyniki badań wykazały, że interakcja między DOX i inhibitorami glikolizy nie jest zwykłym sumowaniem stresu oksydacyjnego generowanego przez oba czynniki. Zaobserwowano złożone interakcje na poziomie równowagi oksydoredukcyjnej, które były ściśle związane z zaburzeniami metabolizmu energetycznego. W badaniu zaobserwowano znacząco obniżoną ekspresję wybranych genów metabolizmu energetycznego w komórkach poddanych działaniu DOX. Ta obserwacja sugeruje, że sama DOX może działać jako inhibitor glikolizy - począwszy od transportu glukozy do komórki (GLUT1) i pierwszego etapu fosforylacji (HK2), a następnie LDHA - katalizująca konwersję mleczanu do pirogronianu i jednocześnie regenerująca dinukleotyd nikotynamidoadeninowy (NAD<sup>+</sup>) ze zredukowanego dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NADH) niezbędnego do podtrzymania glikolizy. Nieoczekiwanie stwierdzono, że ekspresja genów związanych z obroną antyoksydacyjną została znacznie zmniejszona.

Przy jednoczesnym traktowaniu komórek doksorubicyną i jednym z inhibitorów glikolizy, zaburzenia metabolizmu energetycznego, w tym zmniejszenie wykorzystania glutaminy, doprowadziły do ograniczeń w produkcji NADPH i regeneracji GSH. Badanie tych mechanizmów jest niezbędne, jeśli weźmie się pod uwagę zastosowanie strategii hamowania glikolizy w celu uwrażliwienia komórek nowotworowych na doksorubicynę.



### 3.3.6. Ocena wpływu ekstraktów roślinnych o potwierdzonych właściwościach kardioprotekcyjnych na aktywność przeciwnowotworową dokсорubicyny

Publikacja H7

W związku z sugerowanym mechanizmem rozwoju kardiotoxyczności antracyklinowej, różnego rodzaju antyoksydanty, w tym pochodzenia naturalnego, są badane pod kątem protekcyjnego działania na kardiomiocyty pacjentów leczonych dokсорubicyną. Jednak według danych literaturowych suplementowanie diety pacjentów onkologicznych antyoksydantami pozostaje kontrowersyjne [Singh i wsp. 2018]. Szereg chemioterapeutyków (w tym dokсорubicyna) działają poprzez inicjowanie stresu oksydacyjnego. W związku z tym ochrona przed oksydacyjnym uszkodzeniem komórek prawidłowych może wiązać się ze zmniejszeniem skuteczności terapii. Według przeciwnych hipotez, duże dawki antyoksydantów chronią tkanki pacjentów przed toksycznym uszkodzeniem i pozwalają na zwiększenie dawki chemioterapeutyków. W przypadku dokсорubicyny istnieje szereg sprzecznych doniesień na temat wpływu substancji o działaniu kardioprotekcyjnym (zwłaszcza pochodzenia naturalnego) na cytotoxyczność względem komórek nowotworowych. Kilka badań klinicznych sugeruje, że przeciwutleniacze, takie jak koenzym Q10, nie wpływają na skuteczność przeciwnowotworową leku [Lamson i Brignall 1999, Conklin 2000], jednak inne badania *in vitro* wykazały zmniejszenie działania przeciwnowotworowego, gdy przeciwutleniacze (N-acetylocysteina, selen, dysmutaza ponadtlenkowa i katalaza) i środki chelatujące żelazo były podawane jednocześnie z DOX [Doroshov 1986]. Podobny efekt *in vitro* wykazano w przypadku witaminy A i DOX [Doyle i wsp. 1989]. Wydaje się, że interakcje między przeciwutleniaczami i DOX są bardziej złożone niż można by oczekiwać na podstawie mechanizmów oksydacyjnych.

W związku z tym ekstrakty roślinne z *C. borysthenica* i *C. daghestanica*, które w warunkach *in vitro* wykazały działanie protekcyjne w stosunku do kardiomiocytów poddanych działaniu dokсорubicyny, przebadano pod kątem ich wpływu na cytotoxyczne działanie chemioterapeutyku w stosunku do komórek szpiczaka.

Badania przeprowadzono na linii komórkowej szpiczaka mnogiego (CCL-155). Komórki inkubowano przez 24 godziny z ekstraktami roślinnymi w stężeniach 1 mg / ml, 0,5 mg / ml, 0,1 mg / ml i 0,05 mg / ml oraz dokсорubicyną w stężeniu 5  $\mu$ M.

Chociaż ekstrakt *C. borysthenica* wykazał silniejszą aktywność protekcyjną w stosunku do kardiomiocytów to w dwóch wyższych testowanych stężeniach osłabiał aktywność

przeciwnowotworową doksorubicyny. Ekstrakt *C. daghestanica* nie zmieniał skuteczności DOX w przeprowadzonym eksperymencie, nawet w najwyższym stężeniu. Co ciekawe, zaobserwowano, że oba badane ekstrakty są cytotoksyczne dla komórek szpiczaka i w najwyższym stężeniu zmniejszają żywotność komórek do około 60%.

Podsumowując, wykryta aktywność antyoksydacyjna ekstraktów *C. borysthena* Gruner i *C. daghestanica* (Lipsky) Wagenitz może znaleźć zastosowanie w zapobieganiu kardiotoxyczności wywołanej DOX. Jednak metoda aplikacji i optymalna dawka wymagają dalszych badań.

### **3.4. Podsumowanie najważniejszych osiągnięć naukowo-badawczych:**

- Zwiększony poziom tyroksyny u pacjentów leczonych doksorubicyną może być dodatkowym czynnikiem ryzyka rozwoju kardiotoxyczności ze względu na zaburzenia równowagi redoks oraz możliwe zaburzenia kurczliwości kardiomiocytów;
- Podwyższony poziom tyroksyny jest prawdopodobnym czynnikiem ryzyka rozwoju hepatotoxyczności u pacjentów leczonych doksorubicyną, choć wykazano normalizujący wpływ tyroksyny na depozyty glikogenów w wątrobie obserwowane po podawaniu doksorubicyny;
- Zaobserwowano zależne od dawki oddziaływanie pomiędzy tirapazaminą i doksorubicyną dotyczące stresu oksydacyjnego w mięśniu sercowym i stężenia białek biorących udział w skurczu mięśnia sercowego - tirapazamina oddziałuje protekcyjnie zmniejszając poziom peroksydacji lipidów w mięśniu sercowym i normalizuje poziom białka RyR2 zmienione działaniem doksorubicyny;
- Tirapazamina oddziałuje z doksorubicyną, co prowadzi do zmian ubocznych w równowadze redoks i peroksydacji lipidów w wątrobie, ale efekty te nie są wystarczająco nasilone, aby wykluczyć tę kombinację leków z dalszych badań;
- Wykazano nieznaczny wpływ resweratrolu na parametry stresu oksydacyjnego w sercach szczurów, którym podawano większą dawkę doksorubicyny. Jednak resweratrol łagodził nasilenie martwicy i innych zmian histopatologicznych serca, które były indukowane przez dużą dawkę doksorubicyny;

- Ekstrakt zielonej herbaty hamował stres oksydacyjny wywołany przez DOX; również niekorzystne zmiany histopatologiczne w sercu zostały złagodzone przez GT przy wyższej dawce DOX i zwiększone u szczurów leczonych mniejszą dawką leku. Wyniki wskazują na rozbieżny wpływ GT zależny od dawki kumulacyjnej DOX;
- Wykazano działanie protekcyjne rezweratrolu i GT na zmiany morfologiczne wątroby obserwowane po podaniu DOX, jednak nie wykazano istotnego wpływu badanych substancji na uszkodzenia oksydacyjne;
- Rezweratrol i wyciąg z zielonej herbaty nasilały niekorzystny wpływ doksorubicyny na wzrost stężenia triglicerydów i cholesterolu całkowitego w surowicy szczurów;
- Ekstrakty metanolowe *C. borysthena* Gruner i *C. daghestanica* (Lipsky) Wagenitz mogą znaleźć zastosowanie w zapobieganiu kardiotoksyczności wywołanej DOX;
- Synergistyczne działanie doksorubicyny i inhibitorów glikolizy na komórki nowotworowe związane jest ze znacznie zmniejszoną zdolnością do wytwarzania NADPH i obrony antyoksydacyjnej.

#### **IV. Pozostałe osiągnięcia naukowo badawcze**

Główny kierunek moich badań to optymalizacja leczenia doksorubicyną i innymi chemioterapeutykami. Szczególnie interesują mnie interakcje między chemioterapeutykami oraz wpływ różnych czynników na ich działanie, takich jak status hormonalny, naturalne polifenole, czy hipoksja. Wyniki tych badań zostały opublikowane w pracach A7, A12-15, B2-6, B11-14 wykazu w pkt 1 poniżej.

Dodatkowo działalność naukowo-badawcza obejmuje następujące obszary:

- Projektowanie nowych cząsteczek o działaniu przeciwnowotworowym i screening toksykologiczny nowosyntezyzowanych związków w badaniach *in vitro*;

Dzięki współpracy z Katedrą i Zakładem Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych UM powstały 3 patenty cząsteczek o działaniu przeciwnowotworowym, będących pochodnymi tirapazaminy i leflunomidu. Moja rola w tych patentach obejmowała

udział w projektowaniu struktury związków oraz udział w badaniach skринingowych ich cytotoksyczności.

Publikacja A8 powstała w ramach współpracy z katedrą i zakładem Toksykologii UM oraz Katedrą i Zakładem Chemii Organicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Mój udział w badaniach polegał na przeprowadzeniu screeningu toksykologicznego nowosyntezyzowanych związków, wykonaniu badań *in vitro* oraz analizie wyników badań.

➤ Optymalizacja badań cytotoksyczności w warunkach *in vitro*

Praca A10 dotyczy powtarzalności badań cytotoksyczności w warunkach *in vitro* w zależności od liczby pasażów komórek na których prowadzone jest doświadczenie. Wykazano, że badania na linii szczurzych kardiomiocytów płodowych H2C9, które są częstym modelem w badaniach kardiotoxyczności są powtarzalne tylko do V pasażu, co rzuca światło na rozbieżności w wynikach badań pochodzących z różnych ośrodków.

➤ Stres oksydacyjny w patofizjologii i farmakoterapii depresji

Prace A1-3, A5, A6 są wynikiem doświadczeń prowadzonych w ramach współpracy z Katedrą i Zakładem Toksykologii oraz Katedrą i Zakładem Farmacji Stosowanej, gdzie brałam udział w badaniach molekularnych (oznaczanie poziomu ekspresji genów metodą Real-Time PCR).

➤ Rola antyoksydantów w lipogenezie i stłuszczeniu wątroby w badaniach *in vitro* i *in vivo*

Prace A4 i A9 są wynikiem doświadczeń prowadzonych w ramach współpracy z Katedrą i Zakładem Toksykologii, a mój udział polegał na pomocy w interpretacji wyników badań *in vitro*.

**1. Wykaz innych (nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wymienionego w pkt I) opublikowanych prac naukowych**

**A) Publikacje w czasopiśmie naukowym posiadającym Impact Factor IF (część A wykazu MNiSW)**

- 1) Szopa A, Doboszevska U, Herbet M, Wośko S, Wyska E, Świąder K, Serefko A, **Korga A**, Właż A, Wróbel A, Ostrowska M, Terlecka J, Kanadys A, Poleszak E, Dudka J, Właż P. Chronic treatment with caffeine and its withdrawal modify the antidepressant-like activity of selective serotonin reuptake inhibitors in the forced swim and tail suspension tests in mice. Effects on *Comt*, *Slc6a15* and *Adora1* gene expression. *Toxicol Appl Pharmacol.* 337, (2017), s.95-103. **IF=3,616; KBN/MNiSW=40,00**
- 2) **Szopa A**, Poleszak E, Doboszevska U, Herbet M, Świąder K, Wyska E, Serefko A, Właż A, **Korga A**, Ostrowska M, Juś P, Jedynak S, Dudka J, Właż P. Withdrawal of caffeine after its chronic administration modifies the antidepressant-like activity of atypical antidepressants in mice. Changes in cortical expression of *Comt*, *Slc6a15* and *Adora1* genes. *Psychopharmacology (Berl).* 235, (2018), s.2423-2434. **IF=3,222; KBN/MNiSW=35,00**
- 3) Herbet M, **Korga A**, Gawrońska-Grzywacz M, Izdebska M, Piątkowska-Chmiel I, Poleszak E, Wróbel A, Matysiak W, Jodłowska-Jędrych B, Dudka J. Chronic variable stress is responsible for lipid and DNA oxidative disorders and activation of oxidative stress response genes in the brain of rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2017, (2017), 7313090, s.1-10. **IF=4,936; KBN/MNiSW=30,00**
- 4) Izdebska M, Herbet M, Gawrońska-Grzywacz M, Piątkowska-Chmiel I, **Korga A**, Sysa M, Iwan M, Natowska-Chomicka D, Poleszak E, Wróbel A, Mandziuk S, Dudka J. Resveratrol limits lipogenesis and enhance mitochondrial activity in HepG2 cells. *J Pharm Pharm Sci.* 21, (2018), s.504-515. **IF=2,333; KBN/MNiSW=5,00**
- 5) Herbet M, Szopa A, Wosko S, Serefko A, Izdebska M, Gawronska-Grzywacz M, Piatkowska-Chmiel I, Janas M, Gieroba R, **Korga A**, Poleszak E, Dudka J. The positive synergism of CPT and MK-801 in behavioral tests and in reduction of environmental stress

- and redox signaling changes in mice cerebral cortex. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 16, (2017), s.837-845. **IF=2,084; KBN/MNiSW=25,00**
- 6) Herbet M, Natorska-Chomicka D, **Korga A**, Ostrowska M, Izdebska M, Gawrońska-Grzywacz M, Piątkowska-Chmiel I, Pawłowski K, Ślaska B, Poleszak E, Dudka J. Altered expression of genes involved in brain energy metabolism as adaptive responses in rats exposed to chronic variable stress; changes in cortical level of glucogenic and neuroactive amino acids. *Mol Med Rep*. 19, (2019), s.2386-2396. **IF=1,922; KBN/MNiSW=20,00**
- 7) Dudka J, Burdan F, **Korga A**, Iwan M, Madej-Czerwonka B, Cendrowska-Pinkosz M, Korobowicz-Markiewicz A, Jodłowska-Jedrych B, Matysiak W. Intensification of doxorubicin-related oxidative stress in the heart by hypothyreosis is not related to the expression of cytochrome P450 NADPH-reductase, inducible nitric oxide synthase and xanthine oxidase activity. *Oxid Med Cell Longev*. 2012, (2012), 139327, s.1-11. **IF=3,393; KBN/MNiSW=20,00**
- 8) Gawrońska-Grzywacz M, Popiołek Ł, Natorska-Chomicka D, Piątkowska-Chmiel I, Izdebska M, Herbet M, Iwan M, **Korga A**, Dudka J, Wujec M. Novel 2,3-disubstituted 1,3-thiazolidin-4-one derivatives as potential antitumor agents in renal cell adenocarcinoma. *Oncol Rep*. 41, (2019), s.693-701. **IF=2,976; KBN/MNiSW=20,00**
- 9) Izdebska M, Piątkowska-Chmiel I, Korolczuk A, Herbet M, Gawrońska-Grzywacz M, Gieroba R, Sysa M, Czajkowska-Bania K, Cygal M, **Korga A**, Dudka J. The beneficial effects of resveratrol on steatosis and mitochondrial oxidative stress in HepG2 cells.. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 95, (2017), 12 s. 1442-1453. **IF=2,210; KBN/MNiSW=20**
- 10) Witek P, **Korga A**, Burdan F, Ostrowska M, Nosowska B, Iwan M, Dudka J. The effect of a number of H9C2 rat cardiomyocytes passage on repeatability of cytotoxicity study results. *Cytotechnology*. 68, (2016), s.2407-2415. **IF=1,857; KBN/MNiSW=20,00**
- 11) Frączek N, Bronisz I, Pietryka M, Kępińska D, Strzała P, Mielnicka K, **Korga A**, Dudka J. An outline of main factors of drug resistance influencing cancer therapy. *J Chemother*. 28, (2016), s.457-464. **IF=1,577; PK 15,00**

- 12) Mańdziuk S, Kuś P, Dudka J, Madej-Czerwonka B, Cendrowska-Pinkosz M, Iwan M, Łuszczewska-Sierakowska I, **Korga A**, Effect of hypoxia on toxicity induced by anticancer agents in cardiomyocyte culture. *Med. Wet.* 70, (2014), s.287-291. **IF 0,218; KBN/MNiSW=15,00**
- 13) Dudka J, Mańdziuk S, Madej-Czerwonka B, Sierocińska-Sawa J, Walczyna B, **Korga A**, Cendrowska-Pinkosz M, Burdan F, Effect of iodothyronine hormone status on doxorubicin related cardiotoxicity. *Folia Morphol.* 72, (2013), s.340-348. **IF=0,524; KBN/MNiSW=15,00**
- 14) Wilkołaska K, **Korga A**, Mańdziuk S, Grzybowska-Szatkowska L, Madek B, Poleszak E, Wilkołaski A, Korobowicz E, Burdan F, Łuszczewska-Sierakowska I, Dudka J, Evaluation of diphenyleonium influence on cardiac morphology and selected redox equilibrium markers in rats treated with doxorubicin. *Med. Wet.* 72, (2016), s.168-174. **IF=0,16; KBN/MNiSW=15,00**
- 15) **Korga A**, Ostrowska M, Jozefczyk A, Iwan M, Wojcik R, Zgorka G, Herbet M, Gomez Vilarrubla G, Dudka J, Apigenin and hesperidin augment the toxic effect of doxorubicin against HepG2 cells. *BMC Pharmacology and Toxicology* – publikacja zaakceptowana i przyjęta do druku 11.04.2019r. – **IF=1,865; KBN/MNiSW=20**

**B) Publikacja w czasopiśmie naukowym nieposiadającym IF**  
(część B wykazu MNiSW)

- 1) Matysiak W, Dudka J, **Korga A**, Zięba J, Syroka I, Dawidek-Pietryka K, Jodłowska-Jędrych B, Korobowicz E, Effect of tirapazamine on oxidative stress and metabolic parameters in skeletal muscle of rats treated with classic anticancer drugs. *Ann. UMCS Sect. DDD*, 23, (2010), s.101-107. **KBN/MNiSW=9,00**
- 2) Dudka J, **Korga A**, Gieroba R, Walczyna B, Mańdziuk S, Dawidek-Pietryka K, Burdan F, Nfe2 expression in the hyperthyroid rat heart receiving doxorubicin. *Ann. UMCS Sect. DDD*, 24, (2011), s.25-31. **KBN/MNiSW=9,00**
- 3) **Korga A**, Soroka M, Wicha K, Humeniuk E, Adamczuk G, Iwan M, Sysa M, Dudka J, Evaluation of the impact of the proteasome inhibitor on calcium channel expression in

- cardiomyocytes treated with doxorubicin. *Curr. Iss. Pharm. Med. Sci.* 31, (2018), s.18-21. **KBN/MNiSW=8,00**
- 4) Wnukowska M, Mańdziuk S, **Korga A**, Jodłowska-Jędrych B, Matysiak W, Hałasa J, Burdan F, Iwan M, Gieroba R, Dudka J, The effect of one-electron reduced drugs on hepatic aconitase activity and triglycerides level. *Curr. Iss. Pharm. Med. Sci.* 28, (2015), s.5-7. **KBN/MNiSW=8,00**
  - 5) Czuba B, Fituch M, Mańdziuk S, Jodłowska-Jędrych B, Matysiak W, Hałasa J, Burdan F, **Korga A**, Iwan M, Łuszczewska-Sierakowska I, Dudka J, The effect of thyroxin on hepatic redox equilibrium and lipid metabolism in rats treated with doxorubicin. *Curr. Iss. Pharm. Med. Sci.* 27, (2014), s.220-223. **KBN/MNiSW=7,00**
  - 6) Tereszkievicz S, Matysiak W, Mańdziuk S, **Korga A**, Oleksiejuk M, Hejna M, Korobowicz-Markiewicz A, Iwan M, Dudka J, The influence of proteasome inhibitor on the expression of cardiomyocytes damage markers after incubation with doxorubicin. *Curr. Iss. Pharm. Med. Sci.* 27, (2014), s.88-91. **KBN/MNiSW=7,00**
  - 7) Dudka J, Burdan F, **Korga A**, Dyndor K, Syroka I, Zięba J, Lewkowicz D, Korobowicz-Markiewicz A, The diagnosis of anthracycline-induced cardiac damage and heart failure. *Post. Hig. Med. Dośw.* 63, (2009), s.225-233. **KBN/MNiSW=6,00**
  - 8) Korobowicz E, Dudka J, Szumiło J, **Korga A**, Zięba J, Syroka J, Lewkowicz D, Mańdziuk S, Burdan F, Expression of pro-apoptotic signalling molecules mRNA in lung cancer. *Ann. UMCS Sect. DDD*, 22, (2009), s.129-134. **KBN/MNiSW=6,00**
  - 9) Makuch A, **Korga A**, Iwan M, The role of miRNA in autoimmune diseases of the connective tissue, *TEKA Arch. Comm. Med. Sci.* 4, (2016), s.89-96, **KBN/MNiSW=5,00**
  - 10) **Korga A**, Wilkońska K, Korobowicz E, Difficulties in using archival paraffin-embedded tissues for RNA expression analysis. *Post. Hig. Med. Dośw.* 61, (2007), s.151-155. **KBN/MNiSW=5,00**
  - 11) Mańdziuk S, Bis L, Bury K, **Korga A**, Burdan F, Dudka J, Doxorubicin induces delayed heart and liver mitochondrial depolarisation. *Curr. Iss. Pharm. Med. Sci.* 26, (2013), s.21-25. **KBN/MNiSW=4,00**



- 12) Mańdziuk S, Czubara U, **Korga A**, Madej-Czerwonka B, Cendrowska-Pinkosz M, Dudka J, Effect of thyroxine on cardiac GLUT4 changes induced by doxorubicin. *Curr. Iss. Pharm. Med. Sci.* 26, (2013), s.331-334. **KBN/MNiSW=4,00**
- 13) **Korga A**, Iwan M, Matosiuk D, Rządowska M, Szacon E, Sysa M, Ostrowska M, Dudka J, "New tirapazamine derivatives protect cardiomyocytes from doxorubicin toxicity" *Curr. Iss. Pharm. Med. Sci.* - publikacja zaakceptowana i przyjęta do druku 06.09.2018r. **KBN/MNiSW=8,00**
- 14) **Korga A**, Humeniuk E, Adamczuk G, Iwan M, Ostrowska M, Łuszczewska-Sierakowska I, Dudka J, "Evaluation of the combined effects of doxorubicin and bortezomib on human acute lymphoblastic leukemia cell line" *Curr. Iss. Pharm. Med. Sci.* - publikacja zaakceptowana i przyjęta do druku 12.11.2018r. **KBN/MNiSW=8,00**

### **C) Monografie naukowe**

- 1) Adamczuk G, Humeniuk E, Szymańska K, Ostrowska M, **Korga A**, The current state of knowledge on hepatocellular carcinoma – review article. *W: Choroby rzadkie: przegląd, diagnostyka i leczenie.* Red. Monika Maciąg, Kamil Maciąg Lublin 2018, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL, s. 7-22. **KBN/MNiSW=5,00**
- 2) Humeniuk E, Adamczuk G, Szymańska K, Ostrowska M, **Korga A**, Ocular melanoma as the most common extracutaneous localization of melanoma. *W: Choroby rzadkie: przegląd, diagnostyka i leczenie.* Red. Monika Maciąg, Kamil Maciąg Lublin 2018, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL, s. 23-37. **KBN/MNiSW=5,00**
- 3) Humeniuk E, Adamczuk G, Szymańska K, Ostrowska M, **Korga A**, Less known proteasome inhibitors in anticancer therapy. *W: Wybrane zagadnienia z zakresu inżynierii genetycznej i biologii molekularnej.* Red. Monika Maciąg, Kamil Maciąg Lublin 2018, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL, s. 136-151. **KBN/MNiSW=5,00**
- 4) Adamczuk G, Humeniuk E, Szymańska K, Ostrowska M, **Korga A**, The role of heat shock proteins in pathogenesis and anticancer therapy. *W: Wybrane zagadnienia z zakresu*

## 2. Patenty

Jestem współtwórcą 5 patentów krajowych. Trzy z nich są wynikiem prac nad nowymi pochodnymi tirapazaminy i leflunomidu w ramach współpracy z Katedrą i Zakładem Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych UM:

- Patent. Polska, nr 228364. Bromki 1-tlenku-3-podstawionych pochodnych 1,2,4-benzotriazyny oraz sposób ich otrzymywania oraz ich zastosowanie. Twórcy: Marzena Rządowska, Elżbieta Szacoń, Dariusz Matosiuk, Jarosław Dudka, Magdalena Iwan, Agnieszka Korga. Nr zgłoszenia: 410675 z dn. 19.12.2014. O udzieleniu patentu ogłoszono: 30.03.2018 WUP 03/18.
- Patent. Polska, nr 228645. Bromki 1,4-ditlenku-3-podstawionych pochodnych 1,2,4-benzotriazyny oraz sposób ich otrzymywania oraz ich zastosowanie. Twórcy: Marzena Rządowska, Elżbieta Szacoń, Dariusz Matosiuk, Jarosław Dudka, Magdalena Iwan, Agnieszka Korga. Nr zgłoszenia: 410676 z dn. 19.12.2014. O udzieleniu patentu ogłoszono: 30.04.2018 WUP 04/18.
- Patent. Polska, nr 229106. Bromki 2-cyjano-3-oksy-N-podstawionych pochodnych butanamidu oraz sposób ich otrzymywania i zastosowanie. Twórcy: Elżbieta Szacoń, Marzena Rządowska, Dariusz Matosiuk, Jarosław Dudka, Agnieszka Korga, Magdalena Iwan. Nr zgłoszenia: 411238 z dn. 11.02.2015. O udzieleniu patentu ogłoszono: 29.06.2018 WUP 06/18.

Kolejne powstały przy współpracy z Katedrą i Zakładem Farmakognozji UM w ramach badań nad potencjalnymi czynnikami kardioprotekcyjnymi pochodzenia roślinnego w toksyczności antracyklinowej:

- Patent. Polska, nr 232118. Zastosowanie medyczne ekstraktu z ziela *Centaurea daghestanica* (Lipsky) Wagenitz w leczeniu kardioprotekcyjnym. Twórcy: Agnieszka Korga, Aleksandra Józefczyk, Grażyna Zgórk, Jarosław Dudka. Nr zgłoszenia:

414618 z dnia 29.10.2015 (decyzja z dn. 20.12.2018r., planowana data publikacji w WUP 31.05.2019r)

- Patent. Polska, nr 232119. Zastosowanie medyczne ekstraktu z ziela Centaurea borysthenea Gruner w leczeniu kardioprotekcyjnym. Twórcy: Agnieszka Korga, Aleksandra Józefczyk, Grażyna Zgórka, Jarosław Dudka. Nr zgłoszenia: 414619 z dnia 29.10.2015 (decyzja z dn. 20.12.2018r., planowana data publikacji w WUP 31.05.2019r)

#### **V. Czynny udział w konferencjach i zjazdach naukowych**

Jestem współautorem 39 doniesień zjazdowych, na które składa się 16 komunikatów prezentowanych na międzynarodowych konferencjach i zjazdach naukowych oraz 23 komunikaty prezentowane na konferencjach i zjazdach krajowych. Szczegółowy wykaz doniesień znajduje się w Załączniku 4.

#### **VI. Współpraca z jednostkami naukowo-badawczymi**

##### **Współpraca z Krajowymi Jednostkami Naukowymi**

Instytut Chemii i Technologii Nieorganicznej, Politechnika Krakowska (badanie aktywności biologicznej ekstraktów roślinnych, dr inż. Aneta Spórna-Kucab);

Katedra Przedklinicznych Nauk Weterynaryjnych, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie (optymalizacja badań na zwierzęcym modelu raka wątrobowokomórkowego, dr Marta Wójcik);

Zakład Genetyki Ogólnej i Molekularnej, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie (badania molekularne w szczurzym modelu depresji, prof. Brygida Ślaska);

Katedra Inżynierii Materiałowej, Politechnika Lubelska (badania biokompatybilności materiałów tytanowych, dr hab. Mariusz Walczak)

## Współpraca międzyzakładowa w ramach jednostek UM w Lublinie

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej (badania molekularne w szczurzym modelu depresji, prof. Ewa Poleszak);

Katedra i Zakład Farmakognozji z Pracownią Roślin Leczniczych (badanie aktywności biologicznej ekstraktów roślinnych, dr Aleksandra Józefczyk, dr hab. Grażyna Zgórka, dr Małgorzata Kozyra);

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej (chromatograficzna analiza metabolitów doksorubicyny w subfrakcjach komórkowych, dr Agnieszka Chłopaś);

Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej (ocena ekspresji genów związanych z naciekaniami w raku szyjki macicy oraz mutacji BRAF w raku tarczycy, dr Małgorzata Zdunek, dr hab. Agnieszka Korolczuk);

Zakład Anatomii Prawidłowej (badanie ekspresji genów związanych z przerzutowaniem w komórkach raka żołądka);

Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych (badanie aktywności biologicznej nowosyntetyzowanych związków o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych, prof. Dariusz Matosiuk);

Zakład Radioterapii (ocena ekspresji genów białek aparatu Gogliego w guzach nowotworowych, dr hab. Ludmiła Grzybowska-Szatkowska);

Katedra i Zakład Chemii Medycznej (badanie przeciwnowotworowych właściwości jadu pszczelego, dr Joanna Kocot);

Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej z Pracownią Diagnostyki Mikrobiologicznej (ocena ekspresji genów *Candida albicans* związanych z tworzeniem biofilmu, dr Anna Biernasiuk, prof. Anna Malm);

Samodzielna Pracownia Radiofarmacji (badanie aktywności biologicznej nowosyntetyzowanych związków o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych, dr hab. Monika Pitucha);

## VII. Kierowanie projektami badawczymi oraz udział w projektach

- Ocena morfologiczna serca oraz wybranych wykładników biochemicznych i molekularnych po wielokrotnym podaniu doksorubicyny u szczurów przyjmujących L-tetrajodotyroninę – **wykonawca** (KBN - N N401 231734; 2008-2011)
- Bioprodukty z biomasy lignocelulozowej pozyskanej z gruntów marginalnych w celu wypełnienia luki obecnej w narodowej biogospodarce – **wykonawca** (grant wielośrodkowy, finansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, BIOSTRATEG III, od 2017r.)
- Utworzenie centrum badawczo – rozwojowego Vitama S.A. – **wykonawca** (projekt w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój, Wsparcie inwestycji infrastrukturę B+R przedsiębiorstw, konkurs nr 2/2.1/2016, 2017-2019).

Ponadto mój udział w tym projekcie polegał na kierowaniu zespołem przygotowującym agendę badawczą, a wykorzystane wyniki badań wstępnych naszego zespołu przyczyniły się do uzyskania ww. projektu o wartości 14 mln zł.

Projekty finansowane przez Uniwersytet Medyczny w Lublinie w ramach zadania badawczego z dotacji celowej na prowadzenie działalności statutowej (DS) lub badań służących rozwojowi młodych naukowców (MNmb)

- Hamowanie enzymów NADP<sup>+</sup> zależnych w celu uwrażliwienia komórek nowotworowych na promieniowanie X – **wykonawca** (DS 38, od 2018)
- Identyfikacja substancji czynnej we frakcjach kwasów fenolowych ekstraktów *Marrubium Spp.* o działaniu cytotoksycznym w stosunku do linii komórek raka wątrobowokomórkowego – **kierownik** (DS. 37 od 2018)

- Projektowanie struktury chemicznej i synteza związków o potencjalnych zdolnościach hamowania enzymów NADP<sup>+</sup> zależnych oraz ocena ich zdolności do hamowania lipogenezy w badaniach in vitro” - **wykonawca** (DS 2017-2018);
- Ocena działania Elesclomolu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w stosunku do kultur komórkowych czerniaka złośliwego w warunkach hipoksji – **wykonawca** (DS. 2014-2015);
- Synteza chemiczna i ocena działania przeciwnowotworowego nowych pochodnych leflunomidu – **kierownik** (MNmb 2013-2014);
- Ocena cytotoksyczności aktywowanych hipoksją nowosyntetyzowanych pochodnych tirapazaminy – **wykonawca**, (DS. 2012-2013);

#### **VIII. Międzynarodowe i krajowe nagrody oraz odznaczenia związane z działalnością naukową**

- Nagroda Rektorska III stopnia za osiągnięcia naukowe w roku 2012;
- Nagroda Rektorska I stopnia za osiągnięcia naukowe w roku 2017.

#### **IX. Międzynarodowe i krajowe nagrody oraz odznaczenia inne niż wymienione w pkt. VIII**

- Nagroda Rektora UM III stopnia za osiągnięcia organizacyjne w roku 2007, 2008, 2009, 2011;
- Specjalna Nagroda Rektora UM za osiągnięcia organizacyjne w roku 2013, 2014, 2015 i 2016.

#### **X. Promotorstwo i opieka nad naukowymi pracami studenckimi**

- W latach 2007-2019 byłam promotorem 22 doświadczalnych prac magisterskich, wykonywanych przez studentów kierunku Farmacja oraz Analityka Medyczna, UM w Lublinie, z czego 8 zostało napisanych w języku angielskim.
- Od 2013 roku jestem opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Samodzielnej Pracowni Biologii Medycznej. W ramach działalności Koła studenci poznają techniki

hodowli komórkowych oraz biologii molekularnej, a tematyka prac związana jest głównie z biologią nowotworów, badaniem mechanizmów cytotoksycznego działania ekstraktów roślinnych oraz chemioterapeutyków. Wyniki badań prowadzonych pod moim kierunkiem jak również prace przeglądowe, studenci wielokrotnie prezentowali podczas krajowych i międzynarodowych konferencji naukowych.

## **XI. Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze opiekuna promotora pomocniczego**

Aktualnie jestem promotorem pomocniczym w 3 przewodach doktorskich:

- Mgr Marta Ostrowska, temat pracy: „Ocena zmian aktywności genów kontrolujących metabolizm i przebudowę serca indukowanych stresem oraz wybranymi czynnikami chemicznymi”; data wszczęcia przewodu doktorskiego: 29.06.2018 r., Katedra i Zakład Toksykologii UM w Lublinie
- Mgr Ewelina Humeniuk, temat pracy: „Ocena wpływu związków zaburzających funkcję mitochondriów na radiowrażliwość oraz cytotoksyczność klasycznych cytostatyków wobec wybranych linii komórek czerniaka złośliwego”; data wszczęcia przewodu doktorskiego: 28.02.2019 r., Katedra i Zakład Toksykologii UM w Lublinie
- Mgr Grzegorz Adamczuk, temat pracy: „Ocena wpływu związków zaburzających funkcję mitochondriów na radiowrażliwość oraz cytotoksyczność klasycznych cytostatyków wobec wybranych linii komórek raka prostaty”; data wszczęcia przewodu doktorskiego: 28.02.2019 r., Katedra i Zakład Toksykologii UM w Lublinie

## **XII. Recenzowanie publikacji naukowych**

Dotychczas byłam autorem 10 recenzji artykułów naukowych:

- dla czasopism z IF – 8 prac;

1. Cancer Chemotherapy and Pharmacology – 2012
2. Medical Science Monitor – 2015
3. International Journal of Nanomedicine – 2015

4. Cytotechnology – 2014, 2016
5. Biomedicine&Pharmacotherapy – 2017 (2 recenzje)
6. Phytochemistry Letters - 2019

- dla czasopism nie posiadających IF – 3 prace;

Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences – 2014, 2017, 2018

### **XIII. Udział w szkoleniach i wybranych kursach**

- III Letnia Szkoła Medycyny Personalizowanej „New Horizons in Personalised Medicine” – 19-22 czerwca 2018 Warszawa
- Szkolenie z Zasad Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (DPL/GCP), Lublin, listopad 2017
- Szkolenie Łączone dla Osób Wykonujących Czynności Związane z Wykorzystaniem Zwierząt do Celów Naukowych lub Edukacyjnych, listopad – grudzień 2015
- Szkolenie z systemu WaferGen Biosystems SmartChip™ Real-Time PCR (Certyfikat biegłości w obsłudze SmartChip™ Real-Time PCR), listopad 2015
- Szkoła High Resolution Melting (Applied Biosystems, 6 listopad 2009 Warszawa)
- Szkoła Real-Time PCR (Applied Biosystems, 17-18 marzec 2009 Warszawa)
- STATISTICA dla medyków i biologów (StatSoft Polska, 24-25 listopad 2008 Kraków)
- Zakażenia HPV i ich znaczenie w zachorowalności (Akademia Medyczna w Warszawie, II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, 26 maja 2007)
- Postępy w tyreologii: metabolizm i działanie hormonów tarczycy na poziomie molekularnym (Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego; 13-16 luty 2007, Warszawa)
- Letni Kurs Hodowli Komórek Zwierzęcych (Uniwersytet Warszawski , 7-9 czerwiec 2006, Warszawa)

### **XIV. Działalność dydaktyczna**

- Od 2016 roku jestem członkiem Wydziałowej Komisji ds. Jakości Kształcenia na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Analityki Medycznej UM w Lublinie.
- Od 2010 roku jestem koordynatorem do spraw dydaktyki w Samodzielnej Pracowni Biologii Medycznej oraz koordynatorem przedmiotów: Patomorfologia dla kierunku



- Pielęgniarstwo, Położnictwo oraz Analityka medyczna, Onkologia skóry dla kierunku Kosmetologia, Wstęp do diagnostyki molekularnej dla kierunku Analityka medyczna
- Od 2005r. prowadzę ćwiczenia z przedmiotu Patomorfologia dla kierunku Pielęgniarstwo, Położnictwo oraz Analityka medyczna
  - Od 2010r. prowadzę wykłady i ćwiczenia z przedmiotu Wstęp do diagnostyki molekularnej dla kierunku Analityka Medyczna
  - Od 2012r. prowadzę ćwiczenia z przedmiotu Onkologia skóry dla kierunku Kosmetologia
  - Od 2014r. prowadzę wykłady i ćwiczenia z przedmiotu Projekty badawcze w naukach medycznych dla studentów studiów doktoranckich na I i II Wydziale Lekarskim UM
  - Jestem uczestnikiem projektu *M-Edukator – program ustawicznego rozwoju kompetencji kadry dydaktycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie* (2018-2019).

## **XV. Działania popularyzujące naukę**

- W latach 2007 – 2018 byłam corocznie członkiem komitetu organizacyjnego Lubelskiego Festiwalu Nauki, gdzie pełniłam funkcję Koordynatora Wydziałowego LFN, w ramach której koordynowałam projekty realizowane przez pracowników i studentów II Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Anglojęzycznym UM, natomiast w latach 2008, 2013 i 2018 byłam równocześnie zastępcą Koordynatora Głównego, w ramach której uczestniczyłam w organizacji imprez towarzyszących oraz byłam odpowiedzialna za kontakt z mediami. Od 2006 roku jestem również realizatorem projektów festiwalowych skierowanych głównie do dzieci i młodzieży (obserwacje mikroskopowe, biologia molekularna, biologia nowotworów)
- Od 2008r., na prośbę nauczycieli biologii V Liceum Ogólnokształcącego w Lublinie prowadzę z uczniami klas biologiczno-chemicznych warsztaty, których celem jest przybliżenie technik biologii molekularnej.

- 28.02.2013r. na zaproszenie organizatorów przedstawiłam prezentację nt: „Zastosowanie fluorescencyjnego mikroskopu odwróconego w badaniach stresu oksydacyjnego” podczas konferencji naukowo-szkoleniowej „Wykorzystanie różnych technik mikroskopii świetlnej w naukach biomedycznych” organizowanej przez Katolicki Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, Uniwersytet medyczny w Lublinie oraz firmę Olympus.
- 13.05.2017r. na zaproszenie studentów Lubelskiego Towarzystwa Studentów Analityki Medycznej wygłosiłam wykład inauguracyjny podczas V Konferencji LTSAM nt: „Ki67 – stary marker – nowe perspektywy”

## **XVI. Bibliometryczne podsumowanie osiągnięć naukowych**

Mój dorobek naukowy obejmuje:

- Prace z IF - 21 prac oryginalnych i 1 praca przeglądowa
- 9 prac oryginalnych i 3 prace przeglądowe opublikowane w czasopismach nie posiadających Impact Factor
- 39 doniesień zjazdowych (w tym 16 międzynarodowych)
- Współautorstwo 4 rozdziałów monografii naukowej
- 5 udzielonych patentów
- Sumaryczny Impact Factor publikacji według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 50, 440 punktów, co stanowi 608 punktów KBN/MNiSW.
- Łączna liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science™ Core Collection: 102 (według bazy Scopus: 153)
- Łączna liczba cytowań (bez autocytowań) publikacji według bazy Web of Science™ Core Collection: 81 (według bazy Scopus: 126).
- Indeks Hirscha (h-index) według bazy Web of Science™ Core Collection: 6, według bazy Scopus: 7

## **Piśmiennictwo**

Abe I, Seki T, Umehara K, Miyase T, Noguchi H, et al., Green tea polyphenols: novel and potent inhibitors of squalene epoxidase, *Biochem Biophys Res Commun*, 268 (3) (2000), s. 767-771

- Afzal M, Safer AM, Menon M, Green tea polyphenols and their potential role in health and disease, *Inflammopharmacology*, 23 (4) (2015), s. 151-161
- Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, Seeram NP, Shishodia S, et al., Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies, *Anticancer Res*, 24 (5A) (2004), s. 2783-2840
- Agudelo D, Bourassa P, Bérubé G, Tajmir-Riahi HA, Review on the binding of anticancer drug doxorubicin with DNA and tRNA: Structural models and antitumor activity, *J Photochem Photobiol B*, 158 (2016), s. 274-279
- Arai M, Otsu K, MacLennan DH, Alpert NR, Periasamy M, Effect of thyroid hormone on the expression of mRNA encoding sarcoplasmic reticulum proteins, *Circ Res*, 69 (2) (1991), s. 266-276
- Arai M, Tomaru K, Takizawa T, Sekiguchi K, Yokoyama T, et al., Sarcoplasmic reticulum genes are selectively down-regulated in cardiomyopathy produced by doxorubicin in rabbits, *J Mol Cell Cardiol*, 30 (2) (1998), s. 243-254
- Arai M, Yaguchi A, Takizawa T, Yokoyama T, Kanda T, et al., Mechanism of doxorubicin-induced inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase gene transcription, *Circ Res*, 86 (1) (2000), s. 8-14
- Araujo AS, Ribeiro MF, Enzweiler A, Schenkel P, Fernandes TR, et al., Myocardial antioxidant enzyme activities and concentration and glutathione metabolism in experimental hyperthyroidism, *Mol Cell Endocrinol*, 249 (1-2) (2006), s. 133-139
- Arunachalam S, Tirupathi Pichiah PB, Achiraman S, Doxorubicin treatment inhibits PPAR $\gamma$  and may induce lipotoxicity by mimicking a type 2 diabetes-like condition in rodent models, *FEBS Lett*, 587 (2) (2013), s. 105-110
- Aviles A, Herrera J, Ramos E, Ambriz R, Aguirre J, Pizzuto J, Hepatic injury during doxorubicin therapy, *Arch Pathol Lab Med*, 108 (11) (1984), s. 912-913
- Bachur NR, Gordon SL, Gee MV, A general mechanism for microsomal activation of quinone anticancer agents to free radicals, *Cancer Res* 38 (6) (1978), s. 1745-1750
- Baur JA, Sinclair DA, Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence, *Nat Rev Drug Discov*, 5 (6) (2006), s. 493-506
- Bean JF, Qiu YY2, Yu S, Clark S, Chu F, et al., Glycolysis inhibition and its effect in doxorubicin resistance in neuroblastoma, *J Pediatr Surg*, 49 (6) (2014), s. 981-984
- Berthiaume JM, Wallace KB, Adriamycin-induced oxidative mitochondrial cardiotoxicity, *Cell Biol Toxicol*, 23 (1) (2007), s. 15-25

- Bishayee A, Darvesh AS, Politis T, McGory R, Resveratrol and liver disease: from bench to bedside and community, *Liver Int*, 30 (8) (2010), s. 1103-1114
- Brown JM, The hypoxic cell: a target for selective cancer therapy--eighteenth Bruce F. Cain Memorial Award lecture, *Cancer Res*, 59 (23) (1999), s. 5863-5870
- Buchakjian MR, Kornbluth S, The engine driving the ship: metabolic steering of cell proliferation and death, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 11 (10) (2010), s. 715-727
- Cairns RA, Harris IS, Mak TW, Regulation of cancer cell metabolism, *Nat Rev Cancer*, 11 (2) (2011), s. 85-95
- Cao Z, Li Y, Potent induction of cellular antioxidants and phase 2 enzymes by resveratrol in cardiomyocytes: protection against oxidative and electrophilic injury, *Eur J Pharmacol*, 489 (1-2) (2004), s. 39-48
- Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, et al., Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy, *Circulation*, 131 (22) (2015), s. 1981-1988
- Carvalho FS, Burgeiro A, Garcia R, Moreno AJ, Carvalho RA et al., Doxorubicin-induced cardiotoxicity: from bioenergetic failure and cell death to cardiomyopathy, *Med Res Rev*, 34 (1) (2014), s. 106-135
- Cavallo A, Gnoni A, Conte E, Siculella L, Zanotti F, et al., 3,5-diiodo-L-thyronine increases FoF1-ATP synthase activity and cardiolipin level in liver mitochondria of hypothyroid rats, *J Bioenerg Biomembr*, 43 (4) (2011), s. 349-357
- Chen Y, Saari JT, Kang YJ, Weak antioxidant defenses make the heart a target for damage in copper-deficient rats, *Free Radic Biol Med*, 17 (6) (1994), s. 529-536
- Chinje EC, Cowen RL, Feng J, Sharma SP, Wind NS, et al., Non-nuclear localized human NOSII enhances the bioactivation and toxicity of tirapazamine (SR4233) in vitro, *Mol Pharmacol*, 63 (6) (2003), s. 1248-1255
- Christiansen S, Autschbach R, Doxorubicin in experimental and clinical heart failure, *Eur J Cardiothorac Surg*, 30 (4) (2006), s. 611-616
- Conklin KA, Dietary antioxidants during cancer chemotherapy: impact on chemotherapeutic effectiveness and development of side effects, *Nutr Cancer*, 37 (1) (2000), s. 1-18
- Danz ED, Skramsted J, Henry N, Bennett JA, Keller RS, Resveratrol prevents doxorubicin cardiotoxicity through mitochondrial stabilization and the Sirt1 pathway, *Free Radic Biol Med*, 46 (12) (2009), s. 1589-1597

- Das S, Falchi M, Bertelli A, Maulik N, Das DK, Attenuation of ischemia/reperfusion injury in rats by the anti-inflammatory action of resveratrol, *Arzneimittelforschung*, 56 (10) (2006), s. 700-706
- DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB, The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation, *Cell Metab*, 7 (1) (2008), s. 11-20
- Deng S, Kruger A, Kleschyov AL, Kalinowski L, Daiber A, et al., Gp91phox-containing NAD(P)H oxidase increases superoxide formation by doxorubicin and NADPH, *Free Radic Biol Med* 42 (2) (2007), s. 466-473
- Dillmann WH, Cellular action of thyroid hormone on the heart, *Thyroid*, 12 (6) (2002), s. 447-452
- Dorie MJ, Brown JM, Modification of the antitumor activity of chemotherapeutic drugs by the hypoxic cytotoxic agent tirapazamine, *Cancer Chemother Pharmacol*, 39 (4) (1997), s. 361-366
- Doroshov JH, Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart, *Cancer Res*, 43 (2) (1983), s. 460-472
- Doroshov JH, Locker GY, Myers CE, Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites: alterations produced by doxorubicin, *J Clin Invest*, 65 (1) (1980), s. 128-135
- Doroshov JH, Prevention of doxorubicin-induced killing of MCF-7 human breast cancer cells by oxygen radical scavengers and iron chelating agents, *Biochem Biophys Res Commun*, 135 (1) (1986), s. 330-335
- Doyle LA, Giangiulo D, Hussain A, Park HJ, Yen RW, et al., Differentiation of human variant small cell lung cancer cell lines to a classic morphology by retinoic acid, *Cancer Res*, 49 (23) (1989), s. 6745-6751
- Dozin B, Magnuson MA, Nikodem VM, Tissue-specific regulation of two functional malic enzyme mRNAs by triiodothyronine, *Biochemistry*, 24 (20) (1985), s. 5581-5586
- Dudka J, Jodynys-Liebert J, Korobowicz E, Burdan F, Korobowicz A, et al., Activity of NADPH-cytochrome P-450 reductase of the human heart, liver and lungs in the presence of (-)-epigallocatechin gallate, quercetin and resveratrol: an in vitro study, *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 97 (2) (2005), s. 74-79
- Dudka J, The role of reactive oxygen and nitrogen species in calcium and iron homeostasis dysregulation in anthracycline cardiotoxicity, *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 60 (2006), 241-247
- Elwell JH, Siim BG, Evans JW, Brown JM, Adaptation of human tumor cells to tirapazamine under aerobic conditions: implications of increased antioxidant enzyme activity to mechanism of aerobic cytotoxicity, *Biochem Pharmacol*, 54 (2) (1997), s. 249-257
- Erba D, Riso P, Colombo A, Testolin G, Supplementation of Jurkat T cells with green tea extract decreases oxidative damage due to iron treatment, *J Nutr*, 129 (12) (1999), s. 3130-2134

- Erol-Dayi Ö, Pekmez M, Bona M, Aras-Perk A, Arda N, Total phenolic contents, antioxidant activities cytotoxicity of three *Centaurea* species: *C. calcitrapa* subsp. *calcitrapa*, *C. ptosimopappa*, *C. spicata*, *Free Radicals Antioxid*, 2 (2011), s. 31-36
- Feola M, Garrone O, Occelli M, Francini A, Biggi A, et al., Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide, *Int J Cardiol*, 148 (2) (2011), s.194-198
- Fernández V, Barrientos X, Kipreos K, Valenzuela A, Videla LA, Superoxide radical generation, NADPH oxidase activity, and cytochrome P-450 content of rat liver microsomal fractions in an experimental hyperthyroid state: relation to lipid peroxidation, *Endocrinology*, 117 (2) (1985), s. 496-501
- Fernández V, Cornejo P, Tapia G, Videla LA, Influence of hyperthyroidism on the activity of liver nitric oxide synthase in the rat, *Nitric Oxide*, 1 (6) (1997), s.463-468
- Fernández V, Videla LA, Influence of hyperthyroidism on superoxide radical and hydrogen peroxide production by rat liver submitochondrial particles, *Free Radic Res Commun*, 18 (6) (1993), s. 329-335
- Ferrans VJ, Clark JR, Zhang J, Yu ZX, Herman EH, Pathogenesis and prevention of doxorubicin cardiomyopathy, *Tsitologiya*, 39 (10) (1997), s. 928-937
- Fogli S, Nieri P, Breschi MC, The role of nitric oxide in anthracycline toxicity and prospects for pharmacologic prevention of cardiac damage, *FASEB J*, 18 (6) (2004), s. 664-675
- Fulbright JM, Review of cardiotoxicity in pediatric cancer patients: during and after therapy, *Cardiol Res Pract*, (2011), s. 942090
- Giordano FJ, Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure, *J Clin Invest*, 115 (3) (2005), s. 500-508
- Girish C, Pradhan SC, Indian herbal medicines in the treatment of liver diseases: problems and promises, *Fundam Clin Pharmacol*, 26 (2) (2012), s. 180-189
- Gorrini C, Harris IS, Mak TW, Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy, *Nat Rev Drug Discov*, 12 (12) (2013), s. 931-947
- Graham HN, Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry, *Prev Med*, 21 (3) (1992), s. 334-350
- Grenier MA, Lipshultz SE, Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults, *Semin Oncol*, 25 (4) (1998), s. 72-85
- Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB, Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia, *Europace*, 11 (12) (2009), s. 1479-1586

- Hasinoff BB, Schnabl KL, Marusak RA, Patel D, Huebner E, Dexrazoxane (ICRF-187) protects cardiac myocytes against doxorubicin by preventing damage to mitochondria, *Cardiovasc Toxicol*, 3 (2) (2003), s. 89-99
- Hong B, Lui VW, Hui EP, Ng MH, Cheng SH, et al., Hypoxia-targeting by tirapazamine (TPZ) induces preferential growth inhibition of nasopharyngeal carcinoma cells with Chk1/2 activation, *Invest New Drugs*, 29 (3) (2011), s. 401-410
- Hool LC, Evidence for the regulation of L-type Ca<sup>2+</sup> channels in the heart by reactive oxygen species: mechanism for mediating pathology, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 35 (2) (2008), s. 229-234
- Hrdina R, Gersl V, Klimtová I, Simůnek T, Machácková J, et al., Anthracycline-induced cardiotoxicity, *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 43 (3) (2000), s.75-82
- Inoue M, Sato EF, Nishikawa M, Park AM, Kira Y, et al., Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life, *Curr Med Chem*, 10 (23) (2003), s. 2495-2505
- Ishak KG, Zimmerman HJ, Morphologic spectrum of drug-induced hepatic disease, *Gastroenterol Clin North Am*, 24 (4) (1995), s. 759-786
- Jain M, Brenner DA, Cui L, Lim CC, Wang B, et al., Glucose-6-phosphate dehydrogenase modulates cytosolic redox status and contractile phenotype in adult cardiomyocytes, *Circ Res*, 32 (2) (2003), s. 9-16
- Jiang M, Xu A, Tokmakejian S, Narayanan N, Thyroid hormone-induced overexpression of functional ryanodine receptors in the rabbit heart, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278 (5) (2000), s. 1429-1438
- Johnson KM, Parsons ZD, Barnes CL, Gates KS, Toward hypoxia-selective DNA-alkylating agents built by grafting nitrogen mustards onto the bioreductively activated, hypoxia-selective DNA-oxidizing agent 3-amino-1,2,4-benzotriazine 1,4-dioxide (tirapazamine), *J Org Chem*, 79 (16) (2014), s. 7520-7531
- Jounaidi Y, Waxman DJ, Combination of the bioreductive drug tirapazamine with the chemotherapeutic prodrug cyclophosphamide for P450/P450-reductase-based cancer gene therapy, *Cancer Res*, 60 (14) (2000), s. 3761-3769
- Julicher RH, Sterrenberg L, Haenen GR, Bast A, Noordhoek J, The effect of chronic adriamycin treatment on heart kidney and liver tissue of male and female rat, *Arch Toxicol*, 61 (4) (1988), s. 275-281
- Kalender Y, Yel M, Kalender S, Doxorubicin hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in rats. The effects of vitamin E and catechin, *Toxicology*, 209 (1) (2005), s. 39-45

- Kaplan P, Babusikova E, Lehotsky J, Dobrota D, Free radical-induced protein modification and inhibition of Ca<sup>2+</sup>-ATPase of cardiac sarcoplasmic reticulum, *Mol Cell Biochem*, 248 (1-2) (2003), s. 41-47
- Kim DS, Woo ER, Chae SW, Ha KC, Lee GH, et al., Plantainoside D protects adriamycin-induced apoptosis in H9c2 cardiac muscle cells via the inhibition of ROS generation and NF-kappaB activation, *Life Sci*, 80 (4) (2007), s. 314-323
- Kondoh H, Cellular life span and the Warburg effect, *Exp Cell Res*, 314 (9) (2008), s. 1923-1928
- Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV, Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism, *Nat Rev Cancer*, 11 (5) (2011), s. 325-337
- Kumar A, Singh CK, Lavoie HA, Dipette DJ, Singh US, Resveratrol restores Nrf2 level and prevents ethanol-induced toxic effects in the cerebellum of a rodent model of fetal alcohol spectrum disorders, *Mol Pharmacol*, 80 (3) (2011), s. 446-457
- Lamson DW, Brignall MS, Antioxidants in cancer therapy; their actions and interactions with oncologic therapies, *Altern Med Rev*, 4 (5) (1999), s. 304-329
- Lanni A, Moreno M, Lombardi A, de Lange P, Goglia F, Control of energy metabolism by iodothyronines, *J Endocrinol Invest*, 24 (11) (2001), s. 897-913
- Le Bouter S, Demolombe S, Chambellan A, Bellocq C, Aimond F, et al., Microarray analysis reveals complex remodeling of cardiac ion channel expression with altered thyroid status: relation to cellular and integrated electrophysiology, *Circ Res*, 92 (2) (2003), s. 234-242
- Lebrecht D, Walker UA, Role of mtDNA lesions in anthracycline cardiotoxicity, *Cardiovasc Toxicol*, 7 (2) (2007), s. 108-113
- Lee SM, Kim CW, Kim JK, Shin HJ, Baik JH, GCG-rich tea catechins are effective in lowering cholesterol and triglyceride concentrations in hyperlipidemic rats, *Lipids*, 43 (5) (2008), s. 419-429
- Li DL, Hill JA, Cardiomyocyte autophagy and cancer chemotherapy, *J Mol Cell Cardiol*, 71 (2014), s. 54-61
- Li HC, Liu D, Waxman DJ, Transcriptional induction of hepatic NADPH: cytochrome P450 oxidoreductase by thyroid hormone, *Mol Pharmacol*, 59 (5) (2001), s. 987-995
- Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, et al., Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer, *N Engl J Med*, 332 (26) (1995), s/ 1738-1743
- Liu D, Waxman DJ, Post-transcriptional regulation of hepatic NADPH-cytochrome P450 reductase by thyroid hormone: independent effects on poly(A) tail length and mRNA stability, *Mol Pharmacol*, 61 (5) (2002), s. 1089-1096



- Lombardi A, Beneduce L, Moreno M, Diano S, Colantuoni V, et al., 3,5-diiodo-L-thyronine regulates glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in the rat, *Endocrinology*, 141 (5) (2000), s. 1729-1734
- López-Torres M, Romero M, Barja G, Effect of thyroid hormones on mitochondrial oxygen free radical production and DNA oxidative damage in the rat heart, *Mol Cell Endocrinol*, 168 (1-2) (2000), s. 127-134
- Luther DJ, Ohanyan V, Shamhart PE, Hodnichak CM, Sisakian H, et al., Chemopreventive doses of resveratrol do not produce cardiotoxicity in a rodent model of hepatocellular carcinoma, *Invest New Drugs*, 29 (2) (2011), s. 380-391
- Mandel SA, Amit T, Kalfon L, Reznichenko L, Weinreb O, et al., Cell signaling pathways and iron chelation in the neurorestorative activity of green tea polyphenols: special reference to epigallocatechin gallate (EGCG), *J Alzheimers Dis*, 15 (2) (2008), s. 211-222
- Mangiullo R, Gnoni A, Damiano F, Siculella L, Zanotti F, et al., 3,5-diiodo-L-thyronine upregulates rat-liver mitochondrial F(o)F(1)-ATP synthase by GA-binding protein/nuclear respiratory factor-2, *Biochim Biophys Acta*, 1797 (2) (2010), s. 233-240
- Mansour MA, El-Din AG, Nagi MN, Al-Shabanah OA, Al-Bekairi AM, Nomega-nitro-L-arginine methylester ameliorates myocardial toxicity induced by doxorubicin, *J Biochem Mol Biol*, 36 (6) (2003), s. 593-596
- Marcu L, Olver I, Tirapazamine: from bench to clinical trials, *Curr Clin Pharmacol*, 1 (1) (2006), s. 71-79
- Martinez-Outschoorn UE, Trimmer C, Lin Z, Whitaker-Menezes D, Chiavarina B, et al., Autophagy in cancer associated fibroblasts promotes tumor cell survival: Role of hypoxia, HIF1 induction and NFκB activation in the tumor stromal microenvironment, *Cell Cycle*, 9 (17) (2010), s. 3515-3533
- Mazzanti G, Di Sotto A, Vitalone A, Hepatotoxicity of green tea: an update, *Arch Toxicol*, 89 (8) (2015), s. 1175-1791
- Menna P, Recalcati S, Cairo G, Minotti G, An introduction to the metabolic determinants of anthracycline cardiotoxicity, *Cardiovasc Toxicol*, 7 (2) (2007), s. 80-85
- Messarah M, Saoudi M, Boumendjel A, Boulakoud MS, Feki AE, Oxidative stress induced by thyroid dysfunction in rat erythrocytes and heart, *Environ Toxicol Pharmacol*, 31 (1) (2011), s. 33-41

- Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L, Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity, *Pharmacol Rev*, 56 (2) (2004), s. 185-229
- Nakano A, Tsuji D, Miki H, Cui Q, El Sayed SM, et al., Glycolysis inhibition inactivates ABC transporters to restore drug sensitivity in malignant cells, *PLoS One*, 6 (11) (2011), 27222
- Nysom K, Holm K, Lipsitz SR, Mone SM, Colan SD, et al., Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia, *J Clin Oncol*, 16 (2) (1998), s.545-550
- Oberley LW, Oberley TD, Buettner GR, Cell division in normal and transformed cells: the possible role of superoxide and hydrogen peroxide, *Med Hypotheses*, 7 (1) (1981), s. 21-42
- Ohta Y, Kinugawa S, Matsushima S, Ono T, Sobirin MA, et al., Oxidative stress impairs insulin signal in skeletal muscle and causes insulin resistance in postinfarct heart failure, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 300 (5) (2011), s. 1637-1644
- Olson RD, Gambliel HA, Vestal RE, Shadle SE, Charlier HA Jr, et al., Doxorubicin cardiac dysfunction: effects on calcium regulatory proteins, sarcoplasmic reticulum, and triiodothyronine, *Cardiovasc Toxicol*, 5 (3) (2005), s. 269-283
- Patel KR, Scott E, Brown VA, Gescher AJ, Steward WP, et al., Clinical trials of resveratrol, *Ann N Y Acad Sci*, 1215 (2011), s. 161-169
- Pilco-Ferreto N, Calaf GM, Influence of doxorubicin on apoptosis and oxidative stress in breast cancer cell lines, *Int J Oncol*, 29 (2) (2016), s. 753-762
- Poljsak B, Strategies for reducing or preventing the generation of oxidative stress, *Oxid Med Cell Longev*, (2011), 194586
- Reddy SB, Williamson SK, Tirapazamine: a novel agent targeting hypoxic tumor cells, *Expert Opin Investig Drugs*, 18 (1) (2009), s. 77-87
- Rezk YA, Balulad SS, Keller RS, Bennett JA, Use of resveratrol to improve the effectiveness of cisplatin and doxorubicin: study in human gynecologic cancer cell lines and in rodent heart, *Am J Obstet Gynecol*, 194 (5) (2006), s. 23-26
- Roy S, Sannigrahi S, Majumdar S, Ghosh B, Sarkar B, Resveratrol regulates antioxidant status, inhibits cytokine expression and restricts apoptosis in carbon tetrachloride induced rat hepatic injury, *Oxid Med Cell Longev*, (2011), s. 703676
- Sarma DN, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, et al., Safety of green tea extracts : a systematic review by the US Pharmacopeia, *Drug Saf*, 31 (6) (2008), s. 469-494

Seeff LB, Bonkovsky HL2, Navarro VJ, Wang G, Herbal products and the liver: a review of adverse effects and mechanisms, *Gastroenterology*, 148 (3) (2015), s. 517-532

Segredo MP, Salvadori DM, Rocha NS, Moretto FC, Correa CR, et al., Oxidative stress on cardiotoxicity after treatment with single and multiple doses of doxorubicin, *Hum Exp Toxicol*, 33 (7) (2014), s. 748-760

Segura AM, Radovancevic R, Demirozu ZT, Frazier OH, Buja LM, Anthracycline treatment and ventricular remodeling in left ventricular assist device patients, *Tex Heart Inst J*, 42 (2) (2015), s. 124-130

Sheng H, Tang W, Glycolysis Inhibitors for Anticancer Therapy: A Review of Recent Patents, *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 11 (3) (2016), s. 297-308

Shi Y, Moon M, Dawood S, McManus B, Liu PP, Mechanisms and management of doxorubicin cardiotoxicity, *Herz*, 36 (4) (2011), s. 296-305

Simůnek T, Stérba M, Popelová O, Adamcová M, Hrdina R, et al., Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron, *Pharmacol Rep*, 61 (1) (2009), s. 154-171

Singal PK, Li T, Kumar D, Danelisen I, Iliskovic N, Adriamycin-induced heart failure: mechanism and modulation, *Mol Cell Biochem*, 207 (1-2) (2000), s. 77-86

Singh K, Bhorl M, Kasu YA, Bhat G, Marar T, Antioxidants as precision weapons in war against cancer chemotherapy induced toxicity - Exploring the armoury of obscurity, *Saudi Pharm J*, 26 (2) (2018), s. 177-190

Smoliga JM, Baur JA, Hausenblas HA, Resveratrol and health--a comprehensive review of human clinical trials, *Mol Nutr Food Res*, 55 (8) (2011), s. 1129-1141

Song MK, Dozin B, Grieco D, Rall JE, Nikodem VM, Transcriptional activation and stabilization of malic enzyme mRNA precursor by thyroid hormone, *J Biol Chem*, 263 (34) (1988), s. 17970-17974

Sullivan LB, Chandel NS, Mitochondrial reactive oxygen species and cancer, *Cancer Metab*, 2 (2014), s. 17

Sumandea MP, Steinberg SF, Redox signaling and cardiac sarcomeres, *J Biol Chem*, 286 (12) (2011), s. 9921-9927

Sznarkowska A, Kostecka A, Meller K, Bielawski KP, Inhibition of cancer antioxidant defense by natural compounds, *Oncotarget*, 8 (9) (2017), s. 15996-16016

Takimoto E, Kass DA, Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodelling, *Hypertension*, 49 (2) (2007), s. 241-248

- Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, et al., Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer, *J Clin Oncol*, 28 (8) (2010), s. 1308-1315
- Ungvari Z, Bagi Z, Feher A, Recchia FA, Sonntag WE, et al., Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 299 (1) (2010), s. 18-24
- Upadhyay M, Samal J, Kandpal M, Singh OV, Vivekanandan P, The Warburg effect: insights from the past decade, *Pharmacol Ther*, 137 (3) (2013), s. 318-330
- Venditti P, Di Meo S, Thyroid hormone-induced oxidative stress, *Cell Mol Life Sci*, 63 (4) (2006), s. 414-434
- von Pawel J, von Roemeling R, Gatzemeier U, Boyer M, Elisson LO, et al., Tirapazamine plus cisplatin versus cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A report of the international CATAPULT I study group. Cisplatin and Tirapazamine in Subjects with Advanced Previously Untreated Non-Small-Cell Lung Tumors, *J Clin Oncol*, 18 (6) (2000), s. 1351-1359
- Walton MI, Workman P, Enzymology of the reductive bioactivation of SR 4233. A novel benzotriazine di-N-oxide hypoxic cell cytotoxin, *Biochem Pharmacol*, 39 (11) (1990), s. 1735-1742
- Wouters BG, Delahoussaye YM, Evans JW, Birrell GW, Dorie MJ, et al., Mitochondrial dysfunction after aerobic exposure to the hypoxic cytotoxin tirapazamine, *Cancer Res*, 61(1) (2001), s. 145-152
- Xu RH, Pelicano H, Zhou Y, Carew JS, Feng L, Inhibition of glycolysis in cancer cells: a novel strategy to overcome drug resistance associated with mitochondrial respiratory defect and hypoxia, *Cancer Res*, 65 (2) (2005), s. 613-621
- Yee SB, Pritsos CA, Comparison of oxygen radical generation from the reductive activation of doxorubicin, streptonigrin, and menadione by xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase, *Arch Biochem Biophys*, 347 (2) (1997), s. 235-241
- Zeman EM, Brown JM, Lemmon MJ, Hirst VK, Lee WW, SR-4233: a new bioreductive agent with high selective toxicity for hypoxic mammalian cells, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 12 (7) (1986), s. 1239-1242
- Zhang YW, Shi J, Li YJ, Wei L, Cardiomyocyte death in doxorubicin-induced cardiotoxicity, *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 57 (6) (2009), s. 435-445
- Zhao CQ, Zhou Y1, Ping J, Xu LM, Traditional Chinese medicine for treatment of liver diseases: progress, challenges and opportunities, *J Integr Med*, 12 (5) (2014), s. 401-408

Zhao Y, McLaughlin D, Robinson E, Harvey AP, Hookham MB, et al., Nox2 NADPH oxidase promotes pathologic cardiac remodeling associated with Doxorubicin chemotherapy, *Cancer Res*, 70 (22) (2010), s. 9287-9297

Zima AV, Blatter LA, Redox regulation of cardiac calcium channels and transporters, *Cardiovasc Res*, 71 (2) (2006), s. 310-321

Zima AV, Copello JA, Blatter LA, Effects of cytosolic NADH/NAD(+) levels on sarcoplasmic reticulum Ca(2+) release in permeabilized rat ventricular myocytes, *J Physiol*, 555 (2004), s. 727-741

Zimmerman HJ, Oncotherapeutic and immunosuppressive agents. In, Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, (1999), s. 673-708

Zissimopoulos S, Docrat N, Lai FA, Redox sensitivity of the ryanodine receptor interaction with FK506-binding protein, *J Biol Chem*, 282 (10) (2007), s.6976-6983

Zweier JL, Gianni L, Muindi J, Myers CE, Differences in O<sub>2</sub> reduction by the iron complexes of adriamycin and daunomycin: the importance of the sidechain hydroxyl group, *Biochim Biophys Acta*, 884 (2) (1986), s. 326-336

15.04.2018

Agneska Kowalska