

AUTOREFERAT
OPIS DOROBKU I OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH

Dr Katarzyna Głombik

ZAKŁAD NEUROENDOKRYNOLOGII DOŚWIADCZALNEJ
INSTYTUT FARMAKOLOGII POLSKIEJ AKADEMII NAUK IM. JERZEGO MAJA
KRAKÓW 2023



Instytut Farmakologii
im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk

1. IMIĘ I NAZWISKO

Katarzyna Głombik

2. POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE - Z PODANIEM PODMIOTU NADAJĄCEGO STOPIEŃ, ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

12 V 2015 Tytuł doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna uzyskany w ramach Interdyscyplinarnych Studiów Doktoranckich „Nauki molekularne dla medycyny” prowadzonych przez Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni im. J. Habera PAN w Krakowie, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie, Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie oraz Wydział Lekarski Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Praca doktorska pt. „Wpływ leków przeciwdepresyjnych na działanie insuliny w wybranych strukturach mózgu w zwierzęcym modelu przypominającym depresję” wykonana w Instytucie Farmakologii Polskiej Akademii Nauk oraz w Katedrze Farmakologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, pod kierunkiem prof. Agnieszki Basta-Kaim i prof. Rafała Olszaneckiego. Podmiot nadający stopień: Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk.

27 I 2011 Ukończenie studiów podyplomowych w zakresie matematyki, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie.

29 VI 2009 Tytuł mgr biologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie. Praca magisterska pt. „Wpływ kurkuminy, związku naturalnego pochodzenia, na ruchliwość i żywotność plemników” wykonana w Instytucie Zoologii, na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi, w Zakładzie Genetyki i Ewolucjonizmu pod kierunkiem prof. Józefy Styrny.

3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH LUB ARTYSTYCZNYCH.

Od VIII 2019 Adiunkt w Pracowni Immunoendokrynologii Zakładu Neuroendokrynologii Doświadczalnej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie.

I 2018 - VII 2019 Asystent w Pracowni Immunoendokrynologii Zakładu Neuroendokrynologii Doświadczalnej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie.

IV 2015 - XII 2017 Specjalista w Pracowni Immunoendokrynologii Zakładu Neuroendokrynologii Doświadczalnej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie.

III 2011 – II 2015 Doktorant w Pracowni Immunoendokrynologii Zakładu Neuroendokrynologii Doświadczalnej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie.

III 2010 - X 2013 Pracownik inżyniersko-techniczny (wykonawca grantu) w Pracowni Immunoendokrynologii Zakładu Neuroendokrynologii Doświadczalnej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie.

4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R. PRAWO O SZKOLNICTWIE WYŻSZYM I NAUCE (DZ. U. Z 2021 R. POZ. 478 Z PÓŹN. ZM.):

4.1 TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Wykazanie istotnego udziału zaburzeń metabolicznych mózgu w patomechanizmach depresji oraz w jej współwystępowaniu z innymi chorobami cywilizacyjnymi.

4.2 LISTA PRAC

Osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę habilitacji zostały opublikowane w cyklu **6 prac oryginalnych** oraz **2 prac poglądowych**, w latach **2020– 2023**.

Tabela 1. Wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem habilitacji wraz ze wskaźnikami bibliometrycznymi. Punkty IF/MNiSW liczone wg wskaźników podanych dla roku opublikowania pracy.

Lp.	PUBLIKACJA	IF	MNiSW
1.	<p>GŁOMBIK K, Detka J, Górska J, Kurek A, Solnica B, Budziszewska B.</p> <p><i>Brain Metabolic Alterations in Rats Showing Depression-Like and Obesity Phenotypes.</i></p> <p>Neurotox Res. 2020 Feb;37(2):406-424.</p> <p>doi: 10.1007/s12640-019-00131-w., Wydawnictwo Springer</p> <p>Praca oryginalna</p>	IF ₂₀₂₀ = 3.911	70
2.	<p>GŁOMBIK K, Detka J, Kurek A, Budziszewska B.</p> <p><i>Impaired Brain Energy Metabolism: Involvement in Depression and Hypothyroidism.</i></p> <p>Front Neurosci. 2020 Dec 4;14:586939.</p> <p>doi: 10.3389/fnins.2020.586939., Wydawnictwo Frontiers Media</p> <p>Praca oryginalna</p>	IF ₂₀₂₀ = 4.677	100
3.	<p>GŁOMBIK K, Detka J, Bobula B, Bąk J, Kusek M, Tokarski K, Budziszewska B.</p> <p><i>Contribution of Hypothyroidism to Cognitive Impairment and Hippocampal Synaptic Plasticity Regulation in an Animal Model of Depression.</i></p> <p>Int J Mol Sci. 2021 Feb5;22(4):1599.</p> <p>doi: 10.3390/ijms22041599., Wydawnictwo MDPI</p> <p>Praca oryginalna</p>	IF ₂₀₂₁ = 6.208	140

4.	<p>GŁOMBIK K, Budziszewska B, Basta-Kaim A.</p> <p><i>Mitochondria-targeting therapeutic strategies in the treatment of depression.</i> Mitochondrion. 2021 Mar 22;58:169-178.</p> <p>doi: 10.1016/j.mito.2021.03.006., Wydawnictwo Elsevier</p> <p>Praca poglądowa</p>	IF ₂₀₂₁ = 4.534	100
5.	<p>GŁOMBIK K, Detka J, Budziszewska B.</p> <p><i>Venlafaxine and L-Thyroxine Treatment Combination: Impact on Metabolic and Synaptic Plasticity Changes in an Animal Model of Coexisting Depression and Hypothyroidism.</i></p> <p>Cells. 2021 Jun 5;10(6):1394.</p> <p>doi: 10.3390/cells10061394., Wydawnictwo MDPI</p> <p>Praca oryginalna</p>	IF ₂₀₂₁ = 7.666	140
6.	<p>GŁOMBIK K, Detka J, Budziszewska B.</p> <p><i>Hormonal Regulation of Oxidative Phosphorylation in the Brain in Health and Disease.</i></p> <p>Cells. 2021 Oct 28;10(11):2937.</p> <p>doi: 10.3390/cells10112937., Wydawnictwo MDPI</p> <p>Praca poglądowa</p>	IF ₂₀₂₁ = 7.666	140
7.	<p>GŁOMBIK K, Detka J, Kukla-Bartoszek M, Maciejaska A, Budziszewska B.</p> <p><i>Changes in regulators of lipid metabolism in the brain: a study of animal models of depression and hypothyroidism.</i></p> <p>Pharmacol Rep. 2022 Oct;74(5):859-870.</p> <p>doi: 10.1007/s43440-022-00395-8., Wydawnictwo Springer</p> <p>Praca oryginalna</p>	IF ₂₀₂₁ = 3.919	100

8.	<p>GŁOMBIK K, Kukla-Bartoszek M, Curzytek K, Detka J, Basta-Kaim A, Budziszewska B.</p> <p><i>The effects of prenatal dexamethasone exposure on brain metabolic homeostasis in adulthood: implications for depression</i></p> <p>Int. J. Mol. Sci. 2023, 24(2), 1156</p> <p>doi: 10.3390/ijms24021156., Wydawnictwo MDPI</p> <p>Praca oryginalna</p>	IF ₂₀₂₁ = 6.208	140
SUMA		44.789	930

Sumaryczny IF prac wchodzących w skład dzieła habilitacyjnego:

44.789 (930 MNiSW), w tym 32.589 (690 MNiSW) z prac oryginalnych.

Indywidualny wkład w powstanie prac:

We wszystkich publikacjach pełniłam rolę pierwszego i korespondencyjnego autora.

Publikacja 1: W tej publikacji byłam odpowiedzialna za przygotowanie i przeprowadzenie badań behawioralnych, molekularnych, przeprowadzenie analiz dotyczących uzyskanych wyników, interpretację uzyskanych wyników, przygotowanie oraz poprawę manuskryptu (w tym opracowanie tabel, wykresów oraz rycin).

Publikacja 2: W tej publikacji byłam odpowiedzialna za koncepcję badań, przeprowadzenie doświadczeń behawioralnych i molekularnych, analizę otrzymanych danych wraz z ich interpretacją, wizualizację wyników, przygotowanie oraz poprawę manuskryptu.

Publikacja 3: W tej publikacji byłam odpowiedzialna za koncepcję badań, przeprowadzenie doświadczeń behawioralnych i biochemicznych, analizę otrzymanych wyników wraz z ich interpretacją, przygotowanie oraz poprawę manuskryptu (w tym opracowanie tabel, wykresów oraz rycin).

Publikacja 4: W tej publikacji byłam pomysłodawcą tematu, wykonałam przegląd literatury w tematyce oraz przygotowałam manuskrypt i jego poprawę (w konsultacji ze współautorami).

Publikacja 5: W tej publikacji byłam odpowiedzialna za przygotowanie koncepcji badań, przeprowadzenie doświadczeń behawioralnych i biochemicznych, analizę otrzymanych wyników, interpretację uzyskanych rezultatów, przygotowanie wykresów i tabel, napisanie oraz poprawę manuskryptu.

Publikacja 6: W tej publikacji byłam pomysłodawcą tematu, wykonałam przegląd literatury w tematyce, przygotowałam rozdziały manuskryptu (wspólnie ze współautorami) oraz byłam odpowiedzialna za poprawę manuskryptu po recenzjach.

Publikacja 7: W tej publikacji byłam odpowiedzialna za przygotowanie koncepcji badań, przeprowadzenie doświadczeń, analizę otrzymanych wyników, interpretację uzyskanych rezultatów, wizualizację wyników, napisanie oraz poprawę manuskryptu.

Publikacja 8: W tej publikacji byłam odpowiedzialna za pomysł na badania, zaprojektowanie eksperymentów, przeprowadzenie badań behawioralnych i molekularnych przeprowadzenie analiz wyników, interpretację uzyskanych wyników, przygotowanie oraz poprawę manuskryptu. Pozyskałam także fundusze na wykonanie badań.

4.3 OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO W/W PRAC I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA.

4.3.1 Wprowadzenie - Dysfunkcje energetyczne w przebiegu depresji

Zaburzenia psychiczne ciągle należą do najważniejszych problemów zdrowotnych XXI wieku, a wśród nich lawinowy wzrost zachorowań na depresję stanowi wielkie wyzwanie dla współczesnej medycyny. Pomimo wielu lat badań i różnorodnego podejścia farmakologicznego choroba ta nadal prowadzi do upośledzenia funkcjonowania psychospołecznego oraz przyczynia się do długotrwałego, znacznego obniżenia jakości życia i skrócenia jego długości (Malhi i Mann, 2018). Obecnie dostępna farmakoterapia depresji nie jest skuteczna u dużej liczby pacjentów (Akil i wsp., 2018) prawdopodobnie ze względu na fakt, że leki przeciwdepresyjne regulują głównie przekaźnictwo noradrenergiczne i serotonergiczne podczas gdy zmiany zachodzące w przebiegu tej choroby są dużo bardziej kompleksowe. Wiadomo, że w rozwój depresji i jej przebieg zaangażowane są także m.in zmiany w funkcjonowaniu układu hormonalnego, układu immunologicznego, modyfikacje neurotroficzne i genetyczne, urazy psychiczne (Filatova i wsp., 2021), a także co ważne w kontekście przeprowadzonych przeze mnie badań, składających się na osiągnięcie habilitacyjne, zaburzenia procesów metabolicznych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (Bansal i wsp, 2016). Współcześnie, jedna z hipotez mówi o tym, że u podstaw objawów charakterystycznych dla depresji w dużej mierze może leżeć dysfunkcja mitochondriów przejawiająca się m.in. upośledzeniem procesu fosforylacji oksydacyjnej, przesunięciem równowagi energetycznej w kierunku glikolitycznej produkcji adenozy-5'-trifosforanu (ATP), nadmiernym stresem oksydacyjnym - produkcją reaktywnych form tlenu (ROS) oraz nasileniem procesów apoptotycznych (Allen i wsp., 2018; Büttiker i wsp., 2023). Mitochondria są kluczowymi organellami dla

przeżycia komórek, a istotne miejsce wśród czynników regulujących ich działanie, a indukujących wystąpienie depresji zajmuje także stres działający na różnych etapach rozwoju (Glover, 2015; Babenko i wsp., 2015; Picard i wsp., 2018). Energia wytwarzana przez mitochondria jest niezbędna na poziomie regulacji molekularnej, (epi)genetycznej, komórkowej i systemowej aby utrzymać gotowość organizmu do odpowiedzi na stres. Ponadto, glikokortykoidy i inne hormony steroidowe są wytwarzane i metabolizowane przez mitochondria, a z drugiej strony to mitochondria reagują na neuroendokrynne i metaboliczne mediatory stresu, a eksperymentalne manipulowanie ich funkcjami zmienia reakcje fizjologiczne i behawioralne na bodźce stresowe (Picard i wsp., 2018). Długotrwała ekspozycja na glikokortykoidy powoduje dysfunkcje łańcucha oddechowego, zwiększone wytwarzanie ROS, nieprawidłowości w strukturze mitochondriów, apoptozę i śmierć komórek OUN (McEwen, 2005).

4.3.2 Stan wiedzy i geneza prac

Metabolizm glukozy, która jest najważniejszym źródłem energii dla mózgu, warunkuje prawidłową pracę neuronów, odpowiednią syntezę i funkcję neuroprzekaźników oraz eliminację wolnych rodników (Zhang i wsp., 2021). Glukoza jest praktycznie jedynym źródłem energii dla komórek mózgu, dlatego zaburzenia ich aktywności metabolicznej mogą być kluczowe w patogenezie depresji. Jako możliwe skutki tych zaburzeń rozważane są m.in. nadaktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA), podwyższony poziom glikokortykoidów oraz osłabione działanie insuliny w OUN. Rola glikokortykoidów w patomechanizmach depresji jest badana od wielu lat i udział tych hormonów w indukowanie prodepresyjnych zmian behawioralnych, a także wpływ na hamowanie procesu neurogenezy w zakręcie zębatym hipokampa, reorganizację apikalnych dendrytów komórek piramidowych w regionie CA3 hipokampa, hamowanie wychwytu glutaminianu przez astrocyty i syntezę czynnika wzrostu pochodzenia mózgowego (BDNF) jest dobrze udokumentowany (McEwen i wsp., 2012). Wiele dowodów wskazuje, że nadmierny poziom glikokortykoidów, zwłaszcza na wczesnych etapach życia, znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia depresji w późniejszym życiu (Liu i wsp., 2018). Jednak wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia WHO dotyczące postępowania w przypadku zagrożenia przedwczesnym porodem jako złoty standard zalecają sterydoterapię prenatalną w każdym przypadku zagrażającego porodu przedwczesnego między 24 a 34 tygodniem ciąży. W takich przypadkach podawane są syntetyczne glikokortykoidy

w celu przyspieszenia dojrzewania nabłonka pęcherzyków płucnych i pobudzenia dojrzewania układu oddechowego u płodu. Mimo niezaprzeczalnych korzyści ratowania życia płodu dane epidemiologiczne wskazują, że szeroko stosowane leczenie syntetycznym glikokortykoidem - deksametazonem (DEX) w okresie prenatalnym zwiększa ryzyko wystąpienia depresji u potomstwa i prowadzi do długotrwałych zmian w aktywności osi HPA oraz w poziomie neuroprzekaźników (Borges i wsp., 2013). Jednak wpływ ekspozycji na ten steroid w okresie prenatalnym na indukcję trwałych zaburzeń metabolicznych w mózgu oraz mechanizm odpowiedzialny za większość zmian obserwowanych u potomstwa pozostaje niejasny. Wiadomo natomiast, że stres występujący na różnych etapach cyklu rozwojowego oddziałuje na rozwijający się mózg (Smith i Pollak, 2020). Mimo tego, że płód jest relatywnie dobrze chroniony przez łożyskową dehydrogenazę 11 β -hydroksysteroidową przed wpływem wysokiego poziomu endogennych glikokortykoidów matki, to jednak dochodzi do zmian aktywności jego układu HPA i immunologicznego - co powoduje długotrwałe konsekwencje m.in. w postaci zmian w przetwarzaniu emocjonalnym i zwiększonej reaktywności na stres w życiu dorosłym (Van den Bergh i wsp, 2008), atrofii neuronów w hipokampie i korze czołowej, deficytów w procesie neurogenezy (Duman i wsp., 1999; Radley i wsp. 2005), obniżenia liczby komórek glejowych, hamowania wychwytu glutaminianu, transportu glukozy i syntezy neurotrofin (Sapolsky, 2000; Smith i wsp., 1995; Skórzewska i wsp., 2007). Wpływ długotrwałego stresu nie jest ograniczony jedynie do mózgu. W kontekście oddziaływania na metabolizm okazuje się, że przewlekły stres matki w późnej ciąży zwiększa ryzyko otyłości u potomstwa zwłaszcza przy stosowaniu wysokotłuszczowej/wysokowęglowodanowej diety (Malik i Spencer, 2019). Jest to istotne również dlatego, że obecnie wiele badań dowodzi, że u osób cierpiących na choroby somatyczne (zwłaszcza chorobę Parkinsona, zespoły bólowe, nowotwory, choroby tarczycy, cukrzycę czy też właśnie otyłość) częstość występowania dużej depresji jest znacząco wyższa niż w populacji ogólnej i może dochodzić nawet do 30 - 50% (Dudek i Siwek 2007, Rao, 2009). W takich przypadkach depresja może być wynikiem podstawowego schorzenia somatycznego, stanowić konsekwencję choroby lub reakcją na nią albo też być efektem leczenia farmakologicznego m.in. stosowania leków obniżających ciśnienie, glikokortykoidów i innych leków o działaniu immunosupresyjnym, a także leczenia przeciwnowotworowego, w tym stosowania interferonów. Rozpoznawanie depresji u takich chorych jest utrudnione gdyż może ona

być traktowana jako reakcja na chorobę somatyczną. Dodatkowo, charakterystyczne dla depresji objawy wegetatywne (np. utrata masy, męczliwość, osłabienie i brak łaknienia) często są także skutkiem chorób somatycznych. Ponadto, niezwykle trudno jest różnicować początek objawów depresyjnych od psychologicznej reakcji na zagrażającą życiu chorobę (Rao, 2009).

W świetle dotychczasowych danych, szczególnie ważna wydaje się rola czynników endokrynych regulujących metabolizm glukozy, a zwłaszcza insuliny, hormonów inkretynowych i glikokortykoidów. Uważa się, że zaburzenia aktywności metabolicznej komórek nerwowych mogą być istotne zarówno w rozwoju depresji jak i jej współwystępowaniu z innymi chorobami, z których moje szczególne zainteresowanie dotyczy otyłości jako schorzenia, na które rokrocznie zapadalność rośnie (Milaneschi i wsp., 2019). Otyłość uznana przez WHO za chorobę i wpisana do Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD-10) zdefiniowana jako nieprawidłowe lub nadmierne nagromadzenie tłuszczu w tkance tłuszczowej powodujące pogorszenie stanu zdrowia coraz częściej zaliczana jest do chorób o podłożu psychosomatycznym. W otyłości, której przyczyny upatrywane są w zaburzeniach funkcji OUN podkreślana jest rola glikokortykoidów, a zwłaszcza ich udział w zaburzaniu plastyczności synaptycznej, funkcji poznawczych i wywoływaniu insulinooporności (Wosicki-Kuhn i wsp., 2014; Janthakhin i wsp., 2022). Za udziałem tych hormonów w patogenezie współwystępowania obu chorób przemawiają m.in. dane przedkliniczne, w których wykazano, że spożywanie przez 12 tygodni diety wysokotłuszczowej skutkuje pojawieniem się zachowań prodepresyjnych i prołękowych u zwierząt doświadczalnych, a obserwowanemu profilowi behawioralnemu towarzyszy podwyższenie aktywności osi HPA i nadmierna reaktywność na czynniki stresowe (Hryhorczuk i wsp., 2013, Sharma i Fulton, 2013). Zwiększone wydzielanie glikokortykoidów może być również jednym z czynników odpowiedzialnych za słabsze działanie insuliny czy hormonów inkretynowych w OUN, które działają w mózgu podobnie do czynników wzrostu zwiększając przeżywalność neuronów i nasilając funkcje kognitywne (Dybjer i wsp., 2020; Yaribeyg i wsp., 2021). Przed badaniami naszego zespołu zmiany metaboliczne w modelach otyłości i depresji wcześniej określone były głównie obwodowo i fragmentarycznie w podwzgórzu, natomiast danych dotyczących metabolizmu glukozy w hipokampie i korze czołowej, a więc

regionach mózgu, w których wykazano zmiany w strukturze i funkcji neuronów, astrocytów i komórek mikrogleju w depresji, w obu tych chorobach właściwie nie było.

Niestety za wzrostem zachorowań na zaburzenia afektywne (jedno- i dwubiegunowe) oraz ich współwystępowania z innymi chorobami, także somatycznymi, nie idzie zwiększenie możliwości terapeutycznych. Ograniczona liczba dostępnych, skutecznych leków przeciwdepresyjnych powoduje, że podejmowane są próby stosowania terapii łączonych. Wspomagająca terapia hormonami tarczycy jest jednym ze sposobów leczenia lekoopornej depresji jedno- i dwubiegunowej, w szczególności choroby afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą fazy. Terapia taka jest prowadzona od wielu lat i jej skuteczność jest dobrze potwierdzona w praktyce klinicznej (Bauer i wsp., 2002), jednak działanie hormonów tarczycy na funkcje OUN u dorosłych jest słabo poznane. Brak takich badań wynika głównie z faktu, że chociaż hormony tarczycy regulują wiele ważnych procesów, takich jak wzrost, różnicowanie, migracja i integracja neuronów, proliferacja komórek glejowych, mielinizacja i synteza neuroprzekazników podczas rozwoju, to długo uważano, że po okresie rozwoju mózg nie jest już tkanką docelową dla tych hormonów. Dlatego też, mimo że związek dysfunkcji tarczycy z zaburzeniami nastroju i funkcjami poznawczymi jest obserwowany klinicznie od dawna (Ritchie i wsp., 2015; Khaleghzadeh-Ahangar i wsp., 2022) wpływ hormonów tarczycy na procesy zachodzące w mózgu po okresie rozwojowym był bardzo słabo zbadany. O udziale hormonów tarczycy w patogenezie depresji świadczą natomiast bezpośrednio dane epidemiologiczne, które wskazują, że dysfunkcja tarczycy często prowadzi do rozwoju chorób psychicznych (Sawicka-Gutaj i wsp., 2022). Wśród pacjentów z zaburzeniami afektywnymi 1-4% cierpi z powodu niedoczynności tarczycy, a 4-40% wykazuje objawy subkliniczne niedoczynności tarczycy.

Ze względu na istotność powyżej opisanych zagadnień, badania w ramach cyklu prac składających się na osiągnięcie naukowe, dotyczyły nie tylko poszukiwania zmian metabolicznych i ich wpływu na procesy prowadzące do rozwoju depresji, ale skupiały się także na współwystępowaniu depresji z chorobami somatycznymi takimi jak otyłość i niedoczynność tarczycy. Prace zawarte w cyklu dokumentują ponadto zjawisko uwrażliwiania komórek OUN przez czynniki działające w okresie prenatalnym na niekorzystne bodźce w życiu dorosłym oraz wskazują na potencjalne nowe podejście terapeutyczne w leczeniu depresji.

Zastosowane modele zwierzęce:

Ze względu na zróżnicowany obraz kliniczny depresji oraz brak idealnego, translacyjnego modelu zwierzęcego, który w pełni odzwierciedla zaburzenia depresyjne, w pracach składających się na osiągnięcie habilitacyjne, wykorzystano trzy różne, zwierzęce, szczurze modele tego schorzenia.

Dwa modele oparte były o czynniki działające w okresie okołourodzeniowym:

A) stres prenatalny (praca nr 1)

oraz

B) podanie syntetycznego glikokortykoidu – deksametazonu (praca nr 8).

Oba czynniki zastosowane były w trzecim trymestrze ciąży matki, a doświadczenia prowadzono na szczepie Sprague-Dawley.

Prenatalnie stresowane szczury są uważane za jeden z najlepiej scharakteryzowanych zwierzęcych modeli depresji. Jest to model, w którym poddaje się stresowi unieruchomienia ciężarne samice, trzy razy dziennie - od 14 dnia ciąży aż do porodu. U potomstwa takich matek obserwuje się szereg zmian, które trwale utrzymują się w ciągu dorosłego życia gdyż są skutkiem programowania, które zachodzi w krytycznym dla rozwoju organizmu punkcie czasowym (podczas neurorozwoju). U tych zwierząt obserwuje się m.in. anhedonię, wydłużony czas bezruchu w teście wymuszonego pływania, zaburzenia neuroprzebieżności oraz snu i funkcji poznawczych, obniżenie zachowań seksualnych, zahamowanie neurogenezy w zakręcie zębatym hipokampa, zwiększone stężenie kortykosteronu w cyklu światło-ciemność oraz po stresie (Koehl i wsp., 1999, Rao i wsp., 1999, Rhees i wsp., 1999, Lemaire i wsp., 2000, Morley-Fletcher i wsp., 2003, Morley-Fletcher i wsp., 2004, Szymanska i wsp., 2009, Basta-Kaim i wsp., 2014; Detka i wsp., 2014).

Podawanie syntetycznego glikokortykoidu, fluorowanej pochodnej prednizonu – deksametazonu, ciężarnym samicom szczurów również bardzo dobrze modeluje depresję u gryzoni. Wykazano, że dorosłe potomstwo takich samic cechuje się zmniejszonym poziomem receptorów glikokortykoidowych (GR) w ciele migdałowatym i opóźnionym wydzielaniem kortykosteronu (Nagano i wsp., 2008), zaburzeniami w szlaku sygnałowym związanym z BDNF oraz akumulacją glutaminianu (Huang i wsp. 2019), trwałymi modyfikacjami strukturalnymi i funkcjonalnymi mózgu

(Manojlovic-Stojanoski i wsp., 2020), co w konsekwencji prowadzi do zachowań lękowych. Zwierzęta te przejawiają zachowania przypominające depresję, co jak dowiedziono spowodowane jest także m.in. nasileniem przekąźnictwa związanego z kortykoliberyną (CRH) i jej receptorem (Xu i wsp., 2018), zaburzeniami poznawczymi wynikłymi z nieprawidłowości w działaniu ścieżki CREB/BDNF/TrKB oraz obniżeniem proliferacji komórek w zakręcie zębatym hipokampa (Noorlander i wsp., 2014).

C) model depresji endogennej, lekoopornej, którą stanowiły szczury szczepu Wistar-Kyoto (prace nr 2,3,5,7)

Szczury szczepu Wistar-Kyoto wykazują behawioralne, neurochemiczne i hormonalne zmiany charakterystyczne dla depresji. Cechują się m.in. zwiększoną reaktywnością na stres i dysregulacją aktywności osi HPA, a także upośledzoną plastycznością synaptyczną, nieprawidłowościami w funkcjach układu monoaminergicznego czy też zaburzeniami w działaniu czynników troficznych (Willner i wsp., 2015; Redei i wsp., 2001; Solberg i wsp., 2001). Uważane są za model depresji odpornej na leczenie klasycznie stosowanymi lekami przeciwdepresyjnymi w standardowych dawkach (Lahmame i wsp., 1997; Aleksandrova i wsp., 2019). Najbardziej odpowiednim szczepem kontrolnym do Wistar-Kyoto (w kontekście badań nad depresją) są szczury szczepu Wistar. Zwierzęta tych szczepów mają to samo podłoże genetyczne, ale różnią się podatnością na stres.

Aby zweryfikować czy niekorzystne działanie czynników w okresie prenatalnym, które indukują zmiany przypominające depresję jak i endogenna depresja, sprawiają, że zwierzęta mogą być bardziej wrażliwe na działanie różnych bodźców w życiu dorosłym, zastosowano dodatkowo różne czynniki oraz manipulacje farmakologiczne działające w późniejszym okresie życia:

- a) W modelu stresu prenatalnego w życiu dorosłym zastosowano dietę wysokotłuszczową przez okres 16 tygodni w celu uzyskania modelu współwystępowania depresji z otyłością (praca nr 1)

Stosowana dieta dietą wysokotłuszczowa (HFD) zawierała 45% kcal z tłuszczów nienasyconych, podczas gdy dieta standardowa (STD), którą karmiona była grupa kontrolna zawierała 13,6% kcal z tłuszczu.

- b) W modelu endogennej depresji lekoopornej zastosowano jako dodatkowy czynnik propylotiouracyl (PTU) - lek tyreostatyczny (przeciwarczycowy) był podawany w wodzi pitnej przez okres 3 tygodni w celu uzyskania modelu współwystępowania depresji i niedoczynności tarczycy (prace nr 2,3,5,7).

PTU hamuje syntezę hormonów tarczycowych trójiodotyroniny (T3) i tyroksyny (T4) przez hamowanie wbudowywania jodu w reszty tyrozolowe tyreoglobuliny oraz przez zapobieganie łączeniu się jodowanych pochodnych tyrozyny w jodotyroniny.

- c) W modelu depresji indukowanym prenatalnym podaniem deksametazonu zastosowano godzinny stres unieruchomienia godzinę przed pobraniem tkanek do badań aby sprawdzić czy wrażliwość na ten bodziec jest większa u zwierząt z depresją (praca nr 8)

Molekularne badania mózgu w powyższych układach prowadzono w korze czołowej i hipokampie dorosłych samców jako strukturach szczególnie zaangażowanych w patomechanizmy depresji.

4.3.3 Omówienie głównych wyników cyklu prac (osiągnięcia naukowego)

Celem cyklu prac było zbadanie roli zaburzeń homeostazy procesów bioenergetycznych w mózgu, w przebiegu depresji, a także w modelach współwystępowania depresji z otyłością i niedoczynnością tarczycy.

W pierwszym etapie prowadzono badania w szczurzym modelu stresu prenatalnego. Model ten został zwalidowany kompleksowo także w naszym zespole m.in. pod względem niekorzystnych zmian w układzie immunoendokrynnym (Szczęsny i wsp., 2014, Ślusarczyk i wsp., 2016, Sowa i wsp., 2017). Prowadzone w Zakładzie Neuroendokrynologii Doświadczalnej IF PAN wcześniejsze badania wykazały: nadaktywność osi HPA i obniżenie w korze czołowej poziomu białka FKBP51 towarzyszącego receptorom glikokortykoidowym (GR) i hamującego ich funkcję (Szymańska i wsp., 2009), a także zmiany w poziomie i metabolizmie glukozy w hipokampie i korze czołowej (Detka i wsp., 2014, Detka i wsp., 2015). Nasze wyniki wskazywały, że stres prenatalny wywołuje mniejsze zmiany w metabolizmie glukozy w warunkach podstawowych niż po zadziałaniu niekorzystnego czynnika, a więc przede wszystkim zmienia odpowiedź OUN na ostry stres unieruchomienia czy obciążenie glukozą (Detka i wsp., 2015). Wydaje się więc, że bodziec stresowy

działający w okresie prenatalnym nasila zmiany metaboliczne w mózgu indukowane niekorzystnymi czynnikami działającymi w późniejszym okresie życia.

W związku z powyższym i dowodami przemawiającymi za tym, że traumatyczne przeżycia występujące we wczesnych okresach życia, związane z nasilonym działaniem glikokortykoidów, powodują trwałe zmiany, które zwiększają ryzyko rozwoju zarówno depresji jak i otyłości zdecydowano się sprawdzić czy w zwierzęcym modelu współwystępowania depresji i otyłości dochodzi do zaburzeń w mózgowym metabolizmie glukozy i czy u ich podstaw leży zbyt silne działanie glikokortykoidów wpływające na osłabione działanie insuliny. Taka hipoteza badawcza była poparta badaniami ostatnich lat, które zwróciły uwagę na to, że w zwierzęcych modelach obu schorzeń występują podobne zmiany w strukturze neuronów hipokampa, insulinooporność w tkankach obwodowych i w niektórych regionach mózgu oraz zaburzenia funkcji kognitywnych. Wcześniejsze badania innych zespołów wskazywały także na to, że stres może w znaczący sposób zmieniać odpowiedź organizmu na dietę o wysokiej zawartości tłuszczu (Finger i wsp., 2011; Yang i wsp., 2016; Arcego i wsp., 2018).

Cel 1. *Określenie wpływu stresu prenatalnego na kluczowe etapy metabolizmu glukozy w korze czołowej i hipokampie u dorosłych szczurów oraz po zastosowaniu 16-tygodniowej diety wysokotłuszczowej (w modelu współwystępowania depresji z otyłością)*

W pracy opublikowanej w Neurotoxicity Research (**GŁOMBIK K, Detka J, Góralska J, Kurek A, Solnica B, Budziszewska B. Brain Metabolic Alterations in Rats Showing Depression-Like and Obesity Phenotypes. Neurotox Res. 2020 Feb;37(2):406-424. doi: 10.1007/s12640-019-00131-w.**, pozycja 1 w spisie prac) na podstawie wyników pomiaru czasu bezruchu w teście wymuszonego pływania, stresowane prenatalnie szczury szczepu Sprague-Dawley podzielono na grupę odpowiadającą (PS-R) oraz nieodpowiadającą (PS-NR) na stres prenatalny. Następnie, szczury z obydwu nowo wyodrębnionych grup stresowanych, jak również zwierzęta kontrolne podzielono na 2 grupy dietetyczne: grupę otrzymującą standardową paszę bytową (STD) oraz grupę żywioną paszą wysokotłuszczową dostarczającą 45% kalorii z tłuszczów nienasyconych (HFD).

Uzyskane w ramach eksperymentów dane w modelu współwystępowania depresji i otyłości wykazały: silniejszy wzrost poziomu glukozy-6-fosforanu (G-6-P) w korze czołowej i hipokampie, wzrost poziomu głównego transportera glukozy (GLUT-1) a obniżenie insulinozależnego transportera GLUT-4 w korze czołowej. Stwierdzono także zmiany w aktywności dehydrogenazy pirogronianowej (PDH) w hipokampie, natomiast zmiany w ekspresji enzymów fosforylacji oksydacyjnej obecne były głównie w korze czołowej.

Wykazane zwiększone stężenie G-6-P (aldozy powstającej z glukozy w procesie fosforylacji) w korze czołowej i hipokampie zwierząt stresowanych w okresie prenatalnym oraz na diecie HFD wskazuje, że w depresji i depresji współistniejącej z otyłością wychwyt glukozy do komórek mózgowych może być zwiększony lub jej metabolizm wolniejszy. Wychwyt glukozy w korze czołowej może być nasilony gdyż obserwowano zwiększoną ekspresję głównego transportera glukozy - GLUT1, który transportuje glukozę w sposób ciągły. Jednocześnie można wykluczyć, że zwiększone stężenie G-6-P jest wynikiem glikogenolizy gdyż stres prenatalny zwiększył zawartość glikogenu w hipokampie szczurów PS-R oraz w korze czołowej u zwierząt PS-R karmionych HFD.

Otrzymane wyniki wskazują także na osłabione działanie insuliny w modelu współwystępowania depresji z otyłością ze względu na obserwowany wzrost jej poziomu, przy jednoczesnym obniżeniu poziomu zależnego od insuliny GLUT4 w korze czołowej. Zademonstrowana ponadto w tym modelu, w hipokampie, obniżona aktywność PDH (która odpowiada za przekształcanie produktów glikolizy do acetylokoenzymu A - Acetylo-CoA) może wynikać z różnic w stężeniu insuliny pomiędzy hipokampem a korą czołową. W hipokampie depresja współistniejąca z otyłością skutkowałą obniżeniem poziomu insuliny, która nasila aktywność dehydrogenazy pirogronianowej w tkankach obwodowych i chociaż takie jej działanie w mózgu nie było badane, to nie można go wykluczyć.

W kolejnym etapie przeprowadzono badania funkcjonalne wydajności łańcucha oddechowego w wyizolowanych z tkanek mózgu mitochondriach, które wykazały intensyfikację niemal wszystkich etapów tego procesu w korze czołowej wywołaną przez stres prenatalny (w modelu depresji). Nie korespondowało to jednak ze zwiększeniem poziomu ATP w tej strukturze mózgu. Stres prenatalny w korze czołowej

zwiększał zużycie tlenu w stanie przeciekania protonów (kiedy syntaza ATP nie jest aktywna), co wskazuje na to, że wewnętrzna błona mitochondrialna była bardziej przepuszczalna dla protonów prowadząc do rozprężania fosforylacji oksydacyjnej i zmniejszania syntezy ATP przez kompleks V. Jednocześnie aby temu zapobiec doszło do zwiększenia ekspresji kompleksów łańcucha oddechowego oraz wydajności mitochondriów w aktywowanym przez ADP stanie fosforylacji oksydacyjnej. HFD zwiększyła ekspresję kompleksów fosforylacji oksydacyjnej (IV i V) kory czołowej grupy kontrolnej jednak zahamowała efektywność całego procesu więc wydaje się, że taka dieta wpływa na przepuszczalność błony mitochondrialnej w sposób odwrotny do stresu prenatalnego, jednak nie przekłada się to na zmiany w syntezie ATP.

Aby sprawdzić czy uzyskane dane dotyczące wpływu stresu i podwyższonego poziomu glikokortykoidów u matki na metabolizm w mózgu dorosłego potomstwa nie są ograniczone i charakterystyczne jedynie dla modelu stresu prenatalnego kolejne badania przeprowadzono w modelu również opierającym się na ekspozycji potomstwa na wysoki poziom glikokortykoidów w trzecim trymestrze ciąży jednakże polegającym na farmakologicznej manipulacji. Ciężarnym samicom szczurów szczepu Sprague-Dawley podawano deksametazon (DEX) – syntetyczny glikokortykoid w niskiej dawce (0.1mg/kg masy ciała) codziennie od 14 dnia ciąży aż do dnia porodu. Niska dawka i okres podania miał na celu w jak największym stopniu odzwierciedlić warunki kliniczne, w których glikokortykoid ten podawany jest po 24 tygodniu ciąży jeśli występuje ryzyko przedwczesnego porodu.

Cel 2. *Określenie wpływu prenatalnej ekspozycji na DEX na procesy energetyczne w korze czołowej i hipokampie dorosłych szczurów oraz po zastosowaniu dodatkowego bodźca - ostrego stresu w okresie dorosłości*

W pierwszym etapie badań opublikowanych w pracy nr 8 w spisie prac (**GŁOMBIK K, Kukla-Bartoszek M, Curzytek K, Detka J, Basta-Kaim A, Budziszewska B. The effects of prenatal dexamethasone exposure on brain metabolic homeostasis in adulthood: implications for depression Int. J. Mol. Sci. 2023, 24(2), 1156 doi: 10.3390/ijms24021156**) zweryfikowano wpływ podań prenatalnych DEX na fenotyp behawioralny zwierząt dorosłych – potwierdzono, że szczury eksperymentalne wykazują zachowania depresyjne i lękowe mierzone testem wymuszonego pływania i podniesionego labiryntu krzyżowego. Następnie wykonano analizę efektywności produkcji ATP w korze czołowej i hipokampie, która wykazała znaczące zmiany

w korze czołowej przejawiające się: spadkiem poziomu białek kompleksów II, III i V (syntazy ATP), obniżeniem wydajności produkcji energii przez mitochondria po stymulacji ADP co prowadziło w konsekwencji do znaczącego zmniejszenia poziomu ATP w tej strukturze mózgu.

Porównując wyniki do modelu stresu prenatalnego (praca 1 w spisie prac) wykazano, że model depresji indukowanej DEX cechuje się bardziej nasilonymi zmianami w korze czołowej, które prowadzą do obniżenia produkcji ATP, czego stres prenatalny nie wywoływał. Nie jest to efekt spowodowany zmianami w dynamice mitochondriów w tej strukturze mózgu gdyż nie obserwowano zmian w kluczowych białkach fuzji mitochondriów (mitofuzynie 2 i OPA1). Zahamowanie procesu fosforylacji oksydacyjnej, czego skutkiem jest obniżenie produkcji ATP, prawdopodobnie było efektem zmniejszonego transportu mleczanu z astrocytów do neuronów i transportu pirogronianu do mitochondriów. Neurony pozyskując energię korzystają głównie z fosforylacji oksydacyjnej, a astrocyty z glikolizy. Wzmożone zapotrzebowanie neuronów powoduje stymulację poboru glukozy i glikolizę w astrocytach. Aktywacja neuronów powoduje wzrost uwalniania mleczanu z astrocytów i nasilenie jego poboru przez neurony. Przemiana mleczanu w pirogronian w neuronach nie wymaga zużywania ATP co sprawia, że związek ten jest bardzo dobrym źródłem energii (Pellerin i Magistretti, 1994; 2012). Proces przenoszenia mleczanu zależy od transporterów kwasów monokarboksylowych (MCT) – wśród nich MCT4 jest odpowiedzialny za odpływ mleczanu z astrocytów, natomiast MCT2 za napływ mleczanu do neuronów. U zwierząt prenatalnie narażonych na DEX zaobserwowano wywołane stresem w dorosłości obniżenie poziomów obu badanych transporterów (MCT2 i MCT4). Fakt, że ostry stres w wieku dorosłym zwierząt prenatalnie narażonych na wysoki poziom glikokortykoidów ograniczył zarówno transport mleczanu do neuronów, jak i pirogronianu do mitochondriów (spadek mitochondrialnego nośnika pirogronianu 1 - MPC1) tylko w korze czołowej, a nie w hipokampie, sugeruje, że może to być istotną przyczyną osłabienia fosforylacji oksydacyjnej i syntezy ATP w tej strukturze mózgu. Nie jest natomiast przyczyną tego stanu nasilenie rozprzęgania transportu elektronów z syntazą ATP gdyż nie wykazano zmian głównych czynników zaangażowanych w ten proces czyli białek UCP2 i UCP4.

Wykazany w dalszych oznaczeniach wywołany podaniem DEX spadek poziomu PDH (podobnie jak w przypadku działania stresu prenatalnego) przy jednoczesnym

wzroście poziomu pirogronianu we frakcji bogatej w mitochondria kory czołowej wskazywał również na osłabienie cyklu Krebsa. Nie wykazano zmian w procesie glikolizy (również podobnie jak w modelu stresu prenatalnego) więc podwyższone poziomy pirogronianu we frakcji bogatej w mitochondria i frakcji cytozolowej oraz mleczanu we frakcji cytozolowej najprawdopodobniej wynikają ze zmniejszenia ekspresji PDH, a nie z nasilenia procesu glikolizy.

Podobnie jak przypadku stresu prenatalnego proces fosforylacji oksydacyjnej w hipokampie nie był wrażliwy na zmiany wywołane ekspozycją na syntetyczny glikokortykoid w życiu płodowym. W przeciwieństwie do kory czołowej, poziomy białek MPC1 i MPC2 wzrosły w hipokampie u zwierząt narażonych na działanie DEX, co sugeruje, że może to być mechanizm chroniący tę strukturę przed indukowaną przez DEX redukcją syntezy ATP.

Uzyskane wyniki pokazały także zmiany w poziomie insuliny, zarówno w korze czołowej jak i hipokampie wywołane prenatalnym podaniem DEX. Insulinę uważa się za hormon oddziałujący na OUN nie tylko przez pobudzenie metabolizmu glukozy, ale również regulację neuroprzekaznictwa, gdyż wpływa ona na procesy poznawcze i przetwarzanie sygnałów czuciowych (Milstein i wsp., 2021). Zwiększony poziom insuliny w modelu depresji indukowanym podaniem DEX świadczy o prawdopodobnej insulinoporności w mózgu za czym przemawia także fakt, że we krwi obwodowej zmian w poziomie tego hormonu nie obserwowano. Wykazano ponadto wzrost białka określanego jako substrat receptora insuliny 1 (IRS1). Mechanizm sygnalizacji insuliny jest wieloetapowy i podlega precyzyjnej regulacji, a jego zaburzenia stanowią molekularne podłoże stanu upośledzonej odpowiedzi biologicznej tkanek na insulinę. IRS1 odgrywa istotną rolę w indukcji szlaków transdukcji sygnału, a jego nadmierna ekspresja i fosforylacja w efekcie może indukować insulinooporność i wywoływać zmiany energetyczne oraz zaburzenia plastyczności synaptycznej (Liu i wsp., 2015).

Oprócz badań w dwóch modelach opartych na działaniu zwiększonego poziomu glikokortykoidów w okresie prenatalnym, dla uzyskania szerszej wiedzy na temat związku zaburzeń depresyjnych ze zmianami energetycznymi w OUN zdecydowano się na badania w trzecim modelu – modelu endogennej, lekoopornej depresji czyli szczurach szczepu Wistar-Kyoto.

Cel 3. Określenie roli osłabienia działania hormonów tarczycy w modulacji procesów metabolizmu glukozy i cholesterolu, procesów pamięci oraz neuroplastyczności w modelu depresji lekoopornej

W przeprowadzonych w pracy nr 2 w spisie prac (**GŁOMBIK K**, Detka J, Kurek A, Budziszewska B. Impaired Brain Energy Metabolism: Involvement in Depression and Hypothyroidism. *Front Neurosci.* 2020 Dec 4;14:586939 doi: 10.3389/fnins.2020.586939) badaniach, wykorzystano zwierzęcy model endogennej depresji lekoopornej – szczury szczepu Wistar-Kyoto. Trzytygodniowe podanie związku przeciwarczycowego PTU (w dawce 0.05%) w wodzie do picia pozwoliło uzyskać warunki niedoboru hormonów tarczycy. Dzięki tej procedurze wygenerowano model współwystępowania depresji z niedoczynnością tarczycy oraz oceniono rolę działania hormonów tarczycy w patomechanizmach depresji.

Po behawioralnej i hormonalnej weryfikacji zastosowanego modelu oznaczone zostały w mózgu (korze czołowej i hipokampie) parametry charakteryzujące działanie hormonów tarczycy: poziomy trójiodotyroniny (T3) i tyroksyny (T4), ekspresja receptorów dla hormonów tarczycy (TR α i TR β), receptorów retinoidowych (RXR α i RXR β), enzymów - dejodynazy 2 i 3 oraz białka wrażliwego na hormony tarczycy (THRSP). Wykazano istotnie niższy poziom T3, receptorów TR α i dejodynazy 2 w korze czołowej u szczurów Wistar-Kyoto w porównaniu do szczepu kontrolnego Wistar. Obniżenie poziomu T3 (hormonu tarczycy o dużej aktywności biologicznej), receptorów TR α (receptorów dominujących w dorosłym mózgu) oraz dejodynazy-2 (enzymu przekształcającego mało aktywny hormon T4 do aktywnego T3) przemawia za słabszym działaniem hormonów tarczycy w korze czołowej w depresji. Ponadto, fakt silnego obniżenia poziomu T3 w korze czołowej i wykazanie takiej tendencji w hipokampie przy braku zmian w poziomie T3 we krwi obwodowej potwierdza fakt, że w depresji może dochodzić do osłabienia działania hormonów tarczycy tylko w mózgu.

Badania metaboliczne pokazały, że zarówno w korze czołowej jak i hipokampie u szczurów Wistar-Kyoto oraz u zwierząt z obniżoną syntezą hormonów tarczycy zarówno szczepu Wistar jak i Wistar-Kyoto dochodzi do silnego obniżenia poziomu pirogronianu we frakcji cytozolowej. Obniżenie poziomu końcowego produktu glikolizy świadczy o zaburzeniu tego procesu zarówno w modelu depresji jak i niedoczynności

tarczycy. Wykazano ponadto obniżenie poziomu PDH we frakcji mitochondrialnej kory czołowej, ale tylko u szczurów Wistar-Kyoto z obniżonym poziomem hormonów tarczycy. Świadczy to o tym, że oprócz obniżenia procesu glikolizy w korze czołowej, ale tylko w modelu współwystępowania depresji i niedoczynności tarczycy, dochodzi także do osłabienia cyklu Krebsa poprzez spadek poziomu zarówno substratu dla tego procesu jak i enzymu łączącego proces glikolizy z cyklem Krebsa. Ustalono ponadto, że w modelach niedoczynności tarczycy, ale nie w modelu depresji, obniżony poziom pirogronianu w korze czołowej może wynikać z jego nasilonej konwersji do mleczanu. Z kolei niski poziom mleczanu w hipokampie świadczy nie tylko o osłabieniu procesu glikolizy, ale także sugeruje osłabienie jego działania jako glioprzebieźnika, w tym potencjalnie ograniczenia wydzielania noradrenaliny czy zaburzenia pamięci długotrwałej. Nie wykazano zmian w poziomach zależnego od napięcia kanału anionowego 1 (VDAC1) ani heksokinazy 1 (HK1) we frakcji mitochondrialnej w żadnym z badanych modeli, dlatego uzyskane dane nie potwierdzają hipotezy, że w niedoczynności tarczycy może dochodzić do zaburzenia koordynacji pomiędzy glikolizą i fosforylacją oksydacyjną wywołaną obniżeniem VDAC1 i odłączeniem HK1 od zewnętrznej błony mitochondrialnej. VDAC1 i HK1 są elementami tworzącymi megakanały mitochondrialne. Dołączenie HK1 do zewnętrznej błony mitochondrialnej zwiększa aktywność HK1 i łączy cytozolową glikolizę z mitochondrialną fosforylacją oksydacyjną. Kiedy HK1 wiąże się do VDAC1, kanał otwiera się, co umożliwia migrację mitochondrialnego ATP do przestrzeni mitochondrialno/cytozolowej, gdzie przekazywana jest reszta fosforanowa w katalizowanej przez HK1, początkowej, ograniczającej szybkość reakcji glikolizy. ADP wraca następnie z powrotem do mitochondrium przez VDAC. Ta koordynacja między glikolizą cytozolową a mitochondrialną fosforylacją oksydacyjną zapewnia szybkość metabolizmu glukozy aby odpowiedzieć na zapotrzebowanie energetyczne komórek i uniknąć nadmiernej produkcji mleczanu (Regenold i wsp., 2012).

Stwierdzono natomiast, że w niedoczynności tarczycy dochodzi do osłabienia procesu fosforylacji oksydacyjnej. Świadczy o tym obniżenie ekspresji kompleksu II i V w korze czołowej oraz wykazanie w badaniach oddychania mitochondrialnego (z zastosowaniem respirometrii o wysokiej czułości) obniżenia pojemności systemu transportu elektronów (ETS) w warunkach zahamowania kompleksu I w obu badanych strukturach mózgu u szczurów Wistar i Wistar-Kyoto otrzymujących PTU. Wykazano

także nasilenie oddychania mitochondrialnego w stanie wycieku protonów w korze czołowej, co sugeruje, że niedoczynność tarczycy może zwiększać przepuszczalność wewnętrznej błony mitochondrium dla protonów. Fakt, że podanie PTU zmniejszyło wydajność sprzęgania ETS oraz OXPHOS tylko u szczurów Wistar-Kyoto wskazuje, że chociaż obniżenie fosforylacji oksydacyjnej w mózgu wynika głównie z niedoboru hormonów tarczycy, to w przypadku współwystępowania niedoczynności tarczycy i depresji zmiany te są bardziej nasilone.

Drugim celem w ramach badań nad wpływem niedoboru hormonów tarczycy na mózg było sprawdzenie czy zaobserwowane wcześniej zmiany są związane także z zaburzeniami procesów przekazywania sygnałów, plastycznością synaptyczną, procesami uczenia się oraz pamięci i prowadzą w konsekwencji do zaburzeń poznawczych. Wydaje się to istotne gdyż najważniejsze geny regulowane przez hormony tarczycy w dorosłości są związane z wyżej wymienionymi procesami. Badania dotyczące tych procesów prowadzono w dwóch regionach hipokampa (w zakręcie zębatym - DG i regionie CA1) jako strukturze limbicznej w największym stopniu zaangażowanej w procesy kognitywne i uczenia się. Uzyskane wyniki zaprezentowano w pracy nr 3 w spisie prac (**GŁOMBIK K, Detka J, Bobula B, Bąk J, Kusek M, Tokarski K, Budziszewska B. Contribution of Hypothyroidism to Cognitive Impairment and Hippocampal Synaptic Plasticity Regulation in an Animal Model of Depression. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb5;22(4):1599. doi: 10.3390/ijms22041599**). Przy wykorzystaniu testów behawioralnych wykazano osłabienie procesów pamięciowych w zwierzęcym modelu lekoopornej depresji, a także wykazano redukcję długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP) w regionach DG i CA1 hipokampa. Podawanie związku przeciwtarczycowego (PTU) także obniżało LTP, a nasilało podstawową transmisję pobudzającą w DG u szczurów szczepu Wistar. Ponadto, przeprowadzone doświadczenia w CA1 pokazały, że wszystkie grupy eksperymentalne (Wistar-Kyoto; model depresji, Wistar+PTU; grupa z niedoczynnością tarczycy, Wistar-Kyoto+PTU; model współwystępowania) cechowały się obniżeniem krótkotrwałej plastyczności (mierzonej jako PPR, paired-pulse ratio) w stosunku do kontroli, przy czym efekt ten był najsilniejszy w grupie, w której depresja współwystępowała z niedoczynnością tarczycy. W DG krótkotrwała plastyczność synaptyczna była zredukowana jedynie w grupie współwystępowania obu badanych schorzeń. PPR jest związane z mechanizmami presynaptycznymi więc opisane powyżej wyniki eksperymentów

świadczą o tym, że niedobór hormonów tarczycy prowadzi do różnic w uwalnianiu neuroprzekaźnika między szczepem Wistar-Kyoto a Wistar. Uzyskane w ramach pracy wyniki wskazują dodatkowo, że hormony tarczycy są mniej zaangażowane w hamowanie uwalniania glutaminianu i/lub pobudliwości neuronów postsynaptycznych u szczurów z depresją lekooporną (brak hamującego działania PTU na amplitudę fEPSP w modelu depresji), co może świadczyć o mniejszej wrażliwości hipokampa na działanie hormonów tarczycy w przebiegu depresji. Różnice w parametrach elektrofizjologicznych pomiędzy badanymi szczepami (Wistar i Wistar-Kyoto) mogą wynikać z wykazanego obniżenia aktywnej formy kinazy białkowej zależnej od wapnia i kalmoduliny (p-CAMKII) oraz ufosforylowanej formy kinazy białkowej B (p-AKT) i acetylocholinę w modelu lekoopornej depresji. Wiadomo, że proces LTP jest kontrolowany na poziomie molekularnym przez aktywację wielu neuronalnych szlaków sygnałowych, głównie właśnie przez kinazę CaMK, kinazę AKT, kinazę białkową aktywowaną mitogenami (MAPK). Obserwowane u szczurów Wistar-Kyoto obniżenie LTP może być skutkiem niższego poziomu aktywnej formy CaMKII w hipokampie, ponieważ hamowanie CaMKII blokuje indukcję LTP i fosforylację podjednostek receptora AMPA. Biorąc pod uwagę wzmacniający wpływ acetylocholinę na LTP, niższe poziomy tego neuroprzekaźnika w hipokampie szczurów Wistar-Kyoto mogą również powodować osłabienie LTP u tego szczepu. Natomiast w przypadku modelu wspólnego występowania depresji i niedoczynności tarczycy zmiany elektrofizjologiczne w największym stopniu mogą być tłumaczone wzrostem poziomu kinazy p-ERK1- MAPK. Aktywację szlaku sygnałowego ERK obserwowano również po stymulacji LTP w skrawkach hipokampa dorosłych szczurów z niedoczynnością tarczycy wywołaną w okresie pre- i postnatalnym, a także w hipokampie szczurzych noworodków urodzonych przez matki z niedoczynnością tarczycy, co sugeruje, że zaburzenia plastyczności synaptycznej związane z niedoborem hormonów tarczycy wynikają ze zmian w sygnalizacji ERK (Calloni i wsp., 2005; Sui i wsp., 2005).

Ze względu na to, że upośledzenie funkcji poznawczych może być efektem stresu oksydacyjnego, który wywołany niedoczynnością tarczycy przyczynia się do deficytów w uczeniu się i pamięci zbadano markery tego stanu: dialdehyd malonowy (MDA) i 4-hydroksynonenal (4- HNE). Brak zmian w ich poziomie wyklucza ten mechanizm, natomiast obserwowane podniesienie poziomu kaspazy-1 w modelu depresji oraz olbrzymi wzrost poziomu tego enzymu w modelu współwystępowania

sugeruje indukcję procesów neurozapalnych w mechanizmie aktywacji inflamasomu NLRP3 co jednak wymaga dalszych szczegółowych badań. Inflamasom NLRP3 jest kompleksem białkowym, który wg badań ostatnich lat (Kaufman i wsp., 2017; Xia i wsp., 2023) może odgrywać kluczową rolę w inicjacji stanu zapalnego. Składa się on z białka NLRP3 pełniącego rolę sensora, białka adaptorowego ASC oraz kaspazy 1 stanowiącej składnik efektorowy kompleksu. W białku ASC występuje domena CARD, która jest niezbędna do przyłączenia i uzyskania funkcji przez kaspazę 1 odpowiedzialną za następczą produkcję prozapalnych cytokin – IL-1 β oraz IL-18 z ich form prekursorowych (Zhao i wsp., 2021).

Do prawidłowego funkcjonowania szlaków metabolicznych i procesów neuroplastyczności niezbędna jest równowaga w gospodarce lipidów, dlatego też kolejne wykonane doświadczenia skupiły się na zbadaniu roli czynników regulujących biosyntezę cholesterolu i kwasów tłuszczowych w modelu depresji, niedoczynności tarczycy i w modelu współistnienia obu chorób. Wiadomo, że patologiczny skład lipidowy membran implikuje wiele chorób związanych z zespołami metabolicznymi oraz chorobami o podłożu neurologicznym, dlatego badania takie wydawały się zasadne w świetle uzyskanych wcześniej wyników w badanych modelach chorób. Do tej pory zaburzenia homeostazy lipidowej mózgu wykazano w chorobach neurodegeneracyjnych, m.in. chorobie Alzheimera i Parkinsona, a także w schizofrenii (Martin i wsp., 2014; Steen i wsp., 2017). Lipidy w mózgu pochodzą głównie z biosyntezy *de novo*, gdyż bariera krew-mózg uniemożliwia ich transport z tkanek obwodowych. Biosynteza kwasów tłuszczowych i cholesterolu jest kontrolowana przez białka wiążące sterolowe elementy regulatorowe (SREBP-1 i SREBP-2). SREBP-1 w dużej mierze reguluje biosyntezę kwasów tłuszczowych, a SREBP-2 głównie reguluje syntezę cholesterolu. Te czynniki transkrypcyjne istnieją jako nieaktywne prekursorzy, a regulacja ich działania odbywa się głównie przez zmiany wewnątrzkomórkowego stężenia cholesterolu. Przy wysokim stężeniu cholesterolu białko aktywujące proteolizę (SCAP), które jest związane z białkami SREBP, tworzy kompleks z białkiem INSIG, które lokalizuje się w błonie retikulum endoplazmatycznego, co uniemożliwia translokację SREBP do aparatu Golgiego i ich aktywację. Uzyskane przez nas wyniki wskazują, że niedobór hormonów tarczycy powoduje obniżenie biosyntezy cholesterolu zwłaszcza w korze czołowej. W tej strukturze mózgu pod wpływem działania PTU u szczurów Wistar stwierdzono

zmniejszony poziom dojrzałej postaci SREBP-2, mimo, że forma prekursorowa była zredukowana we wszystkich badanych grupach (również u szczurów Wistar-Kyoto oraz w modelu współwystępowania). O zmniejszeniu syntezy cholesterolu w modelu niedoczynności tarczycy w korze czołowej świadczy także istotnie obniżony poziom hydroksy-3-metyloglutaryloCoA reduktazy (HMGCR), enzymu ograniczającego szybkość syntezy cholesterolu oraz syntazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (HMGCS), enzymu kluczowego w syntezie ciał ketonowych. W hipokampie natomiast zaobserwowano obniżony poziom aktywnej transkrypcyjnie formy SREBP-2 w modelu depresji. Większość cholesterolu w mózgu znajduje się w osłonkach mielinowych oligodendrocytów i błonach komórek nerwowych, ale jest on nie tylko składnikiem strukturalnym, ale także ważnym czynnikiem regulującym funkcje komórek, w tym przekazywanie synaptyczne, synaptogenezę i uwalnianie neuroprzekazników (Parekh i wsp., 2017). W badaniach opisanych w pracy nr 3 w spisie prac wykazano obniżenie LTP w DG i regionie CA1 hipokampa w modelu depresji, a także osłabienie krótkotrwałej plastyczności synaptycznej, a na podstawie obecnych wyników wydaje się, że te behawioralne i synaptyczne zmiany mogą być również spowodowane obniżonym poziomem cholesterolu. Działanie cholesterolu zależy nie tylko od syntezy, ale również od jego wychwytu przez receptor lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-R). Przeprowadzone w ramach niniejszej pracy badania wykazały, że w modelu współistnienia depresji i niedoczynności tarczycy poziom dojrzałej, aktywnej postaci LDL-R i jego prekursora jest istotnie niższy w korze czołowej. Obniżenie stężenia LDL-R regulując działanie cholesterolu w mózgu może indukować lub zaostrzać zmiany ważne w patogenezie chorób OUN. Stwierdzono np., że wychwyt cholesterolu przez LDL-R może być mechanizmem eliminacji β -amyloidu z mózgu (Zlokovic i wsp., 2010). Niektóre dane wskazują na rolę tego receptora w patogenezie depresji, ponieważ myszy z delecją receptora LDL wykazują zachowania depresyjne, prawdopodobnie z powodu nadaktywności mózgowych oksydaz monoaminowych A i B, czyli enzymów metabolizujących monoaminy (Engel i wsp., 2016). Podobnie jak w modelu depresji wywołanej nokautem LDL-R, w innych zwierzęcych modelach depresji często obserwowano zmiany wskazujące na uszkodzenie komórek mózgowych lub zaburzoną plastyczność neuronów dlatego też w kolejnym kroku zdecydowano się na badania ekspresji białek synaptycznych i czynników regulujących procesy kognitywne. U szczurów Wistar-Kyoto, wykorzystanych w niniejszym badaniu jako model depresji, wykazano obniżenie

poziomu synaptycznego białka SNAP-25 zarówno w korze czołowej, jak i hipokampie, a w przypadku hipokampa redukcja była jeszcze większa w modelu współwystępowania depresji i niedoczynności tarczycy. SNAP-25 to białko związane z synaptosomami, które bierze udział w regulacji egzocytozy pęcherzyków synaptycznych, moduluje kanały wapniowe bramkowane napięciem oraz kontroluje wydzielanie neuroprzebieżników. Tak więc obserwowane w modelu współwystępowania depresji i niedoczynności tarczycy obniżenie poziomu SNAP-25 w hipokampie może być istotną przyczyną osłabienia krótkotrwałej plastyczności synaptycznej, która zależy od presynaptycznych mechanizmów uwalniania neuroprzebieżników, co wykazano wcześniej metodami elektrofizjologicznymi (praca nr 3 w spisie prac) w tym modelu. W hipokampie, oprócz obniżenia poziomu SNAP-25 w modelach: depresji oraz współistnienia depresji i niedoczynności tarczycy, nastąpił również spadek poziomu receptora glukagonopodobnego peptydu 2 (GLP-2R) we wszystkich trzech testowanych modelach. Receptor ten jest zaangażowany nie tylko w działanie GLP-2 na przyjmowanie pokarmu, ale także w działanie przeciwłkowe, neuroprotekcyjne i prokognitywne tego peptydu, a więc jego obniżenie może być jedną z przyczyn zachowań lękowych i zaburzeń pamięci przestrzennej (opisanych wcześniej w pracy nr 2) w spisie prac u zwierząt Wistar-Kyoto oraz w modelu współistnienia depresji i niedoczynności tarczycy. Zmiany wskazujące na zaburzenie plastyczności synaptycznej i/lub wywołanie uszkodzenia komórek nerwowych, takie jak zmniejszenie poziomu białka SNAP-25 oraz receptorów GLP-1R i GLP-2R, były również obecne w korze czołowej. Podsumowując, w modelu depresji obniżenie poziomu aktywnej formy SREBP-2, SNAP-25 i GLP-2R w hipokampie oraz SNAP-25, GLP-1R i GLP-2R w korze czołowej wskazują na zaburzenia plastyczności synaptycznej w obu tych obszarach. Potencjalne obniżenie poziomu cholesterolu w mózgu może wpływać na plastyczność synaptyczną oraz uwalnianie neuroprzebieżników, a także prowadzić do ograniczeń w syntezie hormonów płciowych i neurosteroidów, które wykazują działanie przeciwdepresyjne.

Cel 4. *Określenie wpływu podania lewotyroksyny i/lub wenlafaksyny na modulację zmian metabolizmu glukozy obserwowanych w zwierzęcym modelu współwystępowania depresji i niedoczynności tarczycy*

W pracy nr 5 w spisie prac składających się na osiągnięcie habilitacyjne (**GŁOMBIK K, Detka J, Budziszewska B. Venlafaxine and L-Thyroxine Treatment**

Combination: Impact on Metabolic and Synaptic Plasticity Changes in an Animal Model of Coexisting Depression and Hypothyroidism. Cells. 2021 Jun 5;10(6):1394. doi: 10.3390/cells10061394) w oparciu o uzyskane i zaprezentowane w pracach nr 2 oraz 3 wyniki wskazujące na występowanie w mózgu zmian w: metabolizmie, plastyczności synaptycznej oraz w mechanizmach uszkodzeń komórek, w modelu współwystępowania depresji z niedoczynnością tarczycy podjęto próbę farmakoterapii z wykorzystaniem lewotyroksyny (L-T4) oraz/lub wenlafaksyny. Zwierzętom, które wykazują jednocześnie zachowania depresyjne oraz niedoczynność tarczycy podawano przewlekłe L-T4, lek stosowany powszechnie w klinice do leczenia niedoczynności tarczycy oraz/lub lek przeciwdepresyjny – wenlafaksynę (inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny). Wykazano, że podanie wenlafaksyny i L-T4, ale najsilniej łączne podanie tych dwóch leków podnosi obniżony przez PTU u szczurów Wistar-Kyoto poziom pirogronianu w korze czołowej. Zredukowany poziom PDH w korze był normalizowany tylko przez łączne podanie użytych w doświadczeniach związków. Takie podanie podnosiło także stężenie pirogronianu w hipokampie. Oba zastosowane leki, razem i osobno, istotnie zwiększały obniżony przez PTU poziom mleczanu zarówno w korze czołowej jak i hipokampie. Natomiast badania procesu fosforylacji oksydacyjnej pokazały, że w przeciwieństwie do markerów glikolizy, nie jest on wrażliwy na zastosowane leczenie – nie wykazano zmian dotyczących obniżonych przez PTU w korze czołowej poziomu białek kompleksów I, II i IV. Zademonstrowano natomiast, że znamienny, indukowany PTU w obu badanych strukturach mózgu wzrost kaspazy-1 jest hamowany przez podanie samej L-T4 oraz łączne podanie jej z wenlafaksyną. Na podstawie uzyskanych danych można wnioskować, że w depresji zaburzenia procesów tworzenia energii (na poziomie glikolizy i sprzęgania jej z cyklem Krebsa, nie na poziomie fosforylacji oksydacyjnej) mogą być skutecznie normalizowane przy wykorzystaniu terapii lekiem przeciwdepresyjnym wenlafaksyną wspomaganą L-T4. Zastosowanie L-4 jako leku wspomagającego w terapii skojarzonej może więc skuteczniej regulować dysfunkcje metaboliczne mózgu obserwowane w depresji niż sam podstawowy lek. Uzyskane wyniki wskazują również, że w leczeniu depresji niezwykle ważne jest określenie poziomu hormonów tarczycy oraz w przypadku niedoczynności tarczycy, jednoczesne podawanie L-T4 z lekiem przeciwdepresyjnym może być skuteczniejsze niż monoterapia.

Cykl prac uzupełniają dwie prace poglądowe: nr 4 i 6 w spisie prac (**GŁOMBIK K, Budziszewska B, Basta-Kaim A. Mitochondria-targeting therapeutic strategies in the treatment of depression. Mitochondrion. 2021 May;58:169-178. doi: 10.1016/j.mito.2021.03.006** oraz **GŁOMBIK K, Detka J, Budziszewska B. Hormonal Regulation of Oxidative Phosphorylation in the Brain in Health and Disease. Cells. 2021 Oct 28;10(11):2937. doi: 10.3390/cells10112937**), które podsumowują prace oryginalne systematyzując dotychczasową wiedzę dotyczącą związku między procesami mitochondrialnymi a dysfunkcjami OUN w przebiegu depresji, a także poruszają problem obecnie dostępnych terapii.

Praca poglądowa numer 6 w spisie prac (**GŁOMBIK K, Detka J, Budziszewska B. Hormonal Regulation of Oxidative Phosphorylation in the Brain in Health and Disease. Cells. 2021 Oct 28;10(11):2937. doi: 10.3390/cells10112937**) główny nacisk kładzie na wyjaśnienie wpływu hormonów (GLP-1, insuliny, hormonów tarczycy, glikokortykoidów i hormonów płciowych) na procesy bioenergetyczne zachodzące w mózgu ze szczególnym uwzględnieniem dysregulacji fosforylacji oksydacyjnej, która może znacząco przyczyniać się do powstawania zmian patologicznych. Hormony o działaniu glukoregulującym odgrywają istotną rolę w homeostazie energetycznej nie tylko w tkankach obwodowych, ale także w mózgu. Upośledzenie szlaku sygnalizacyjnego insuliny i/lub insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 w mózgu powoduje spadek wydajności OXPHOS, a zmiany te są często wyraźnie skorelowane ze zwiększonymi poziomami markerów stresu oksydacyjnego i zmienioną morfologią mitochondriów. Dodatkowo, dane pozyskane zarówno z doświadczeń *in vivo* jak i *in vitro* pokazują, że stymulacja insuliną lub IGF-1 nasila oddychanie mitochondrialne, zwiększa ekspresję kompleksów mitochondrialnych i produkcję ATP. Spośród związków insulinotropowych stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, których podawanie ma korzystny wpływ na wydatek energetyczny mózgu, na szczególną uwagę zasługują leki oparte na inkretynach, gdyż działają poprzez wzmacnianie lub naśladowanie działania endogennego hormonu GLP-1. Istnieją już pierwsze dane, że agoniści GLP-1R np. liraglutyd, wspierają procesy energetyczne, a inhibitory dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4) wildagliptyna lub sitagliptyna, które są enzymami odpowiedzialnym za inaktywację GLP-1, usprawniając funkcje poznawcze jednocześnie zmniejszają wytwarzanie reaktywnych form tlenu i uszkodzenia mitochondriów. Ze względu na to, że mitochondria pośredniczą w odpowiedzi na stres

oraz wpływ glikokortykoidów na metabolizm glukozy ma niezwykle istotne znaczenie w pracy poglądowej umieszczono rozdział dotyczący regulacji funkcji mitochondriów przez stres zarówno krótko- jak i długotrwały. Uwolnienie glikokortykoidów związane z krótkotrwałym bodźcem prowadzi do najbardziej korzystnych energetycznych efektów: wzmocnienia biogenezy mitochondriów i nasilenia aktywności OXPHOS. Natomiast przewlekła ekspozycja na glikokortykoidy może powodować akumulację ich receptorów w mitochondriach, rozregulowanie działania łańcucha oddechowego, zaburzenia procesów fuzji i fizji, produkcji reaktywnych form tlenu i apoptozy. Praca opublikowana w czasopiśmie *Cells* porusza również problematykę wpływu hormonów tarczycy na proces fosforylacji oksydacyjnej. Niewiele jest danych dotyczących nadczynności tarczycy w kontekście metabolizmu więc rozdział skupia się na badaniach wpływu niedoboru tych hormonów, który w większości przejawia się w sposób negatywny, tym niemniej wpływ ten zależy od typu mitochondriów – mitochondria synaptyczne reagują inaczej niż te w ciałach komórek nerwowych i glejowych. Podobnie stymulacja mitochondriów hormonami tarczycy T3 i T4 na ogół działa stymulująco na oddychanie komórkowe, ale jest to dawko- i substrato-zależne. Pracę podsumowuje rozdział skupiający się na wpływie endokrynnej czynności jajników, androgenów na fosforylację oksydacyjną, a także na powiązanie procesów zmian w dynamice mitochondriów z syntezą neurosteroidów.

Celem drugiej pracy poglądowej (**GŁOMBIK K, Budziszewska B, Basta-Kaim A. Mitochondria-targeting therapeutic strategies in the treatment of depression. *Mitochondrion*. 2021 May;58:169-178. doi: 10.1016/j.mito.2021.03.006**, numer 4 w spisie prac) było zebranie nowatorskich strategii terapeutycznych ukierunkowanych na mitochondria w kontekście leczenia depresji z głównym naciskiem na nowe aspekty (wpływ nutraceutyków i aktywności fizycznej na metabolizm mózgu), które można łączyć z dostępnymi opcjami leczenia (inhibitorami monoaminooksydazy, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny czy też lekami atypowymi) w celu wzmocnienia ich działania terapeutycznego. Mimo, że depresja jest niezwykle heterogenną chorobą i z całą pewnością teoria metaboliczna nie wyjaśnia jej wszystkich przyczyn to rola mitochondriów w produkcji energii potrzebnej komórkom do regeneracji po stresie, zapewnienia wydajności procesu apoptozy, utrzymania gospodarki wapniowej oraz homeostazy stanu redoks jest niepodważalna. Wielorakie i wieloczynnikowe badania

nad mitochondriami jako nowymi celami terapeutycznymi w leczeniu depresji potwierdzają, że procesy energetyczne w komórkach OUN mogą być kluczowym celem w rozwoju nowych strategii leczenia.

Podsumowując, ujęte w cyklu prac wyniki dają mocne podstawy do zaproponowania nowych terapii opartych o modulację procesów metabolicznych mózgu, które mogłyby przyczynić się do zwiększenia efektywności leczenia depresji poprzez personalizację terapii obecnie dostępnymi środkami farmakologicznymi. Jednocześnie, chociaż prezentowane wyniki powstały w oparciu o badania podstawowe, stanowią one doskonałe podłoże do dalszych badań przedklinicznych, co wskazuje na ich istotne znaczenie nie tylko poznawcze, ale także translacyjne.

Piśmiennictwo

- Akil H, Gordon J, Hen R, Javitch J, Mayberg H, McEwen B, Meaney MJ, Nestler EJ. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 Jan;84:272-288. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.08.019
- Aleksandrova LR, Wang YT, Phillips AG. Evaluation of the Wistar-Kyoto rat model of depression and the role of synaptic plasticity in depression and antidepressant response. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 Oct;105:1-23. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.07.007.
- Allen J, Romay-Tallon R, Brymer KJ, Caruncho HJ, Kalynchuk LE. Mitochondria and Mood: Mitochondrial Dysfunction as a Key Player in the Manifestation of Depression. *Front Neurosci.* 2018 Jun 6;12:386. doi: 10.3389/fnins.2018.00386.
- Arcego DM, Toniazzi AP, Krolow R, Lampert C, Berlitz C, Dos Santos Garcia E, do Couto Nicola F, Hoppe JB, Gaelzer MM, Klein CP, Lazzaretti C, Dalmaz C. Impact of High-Fat Diet and Early Stress on Depressive-Like Behavior and Hippocampal Plasticity in Adult Male Rats. *Mol Neurobiol.* 2018 Apr;55(4):2740-2753. doi: 10.1007/s12035-017-0538-y.
- Bansal Y, Kuhad A. Mitochondrial Dysfunction in Depression. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(6):610-8. doi: 10.2174/1570159x14666160229114755.
- Basta-Kaim A, Szczesny E, Głombik K, Slusarczyk J, Trojan E, Tomaszewski KA, Budziszewska B, Kubera M, Lason W. Prenatal stress leads to changes in IGF-1 binding proteins network in the hippocampus and frontal cortex of adult male rat. *Neuroscience.* 2014 Aug 22;274:59-68. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.05.010
- Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol.* 2008 Oct;20(10):1101-14. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01774.x.
- Borges S, Coimbra B, Soares-Cunha C, Miguel Pêgo J, Sousa N, João Rodrigues A. Dopaminergic modulation of affective and social deficits induced by prenatal glucocorticoid exposure. *Neuropsychopharmacology.* 2013 Sep;38(10):2068-79. doi: 10.1038/npp.2013.108.
- Büttiker P, Weissenberger S, Esch T, Anders M, Raboch J, Ptacek R, Kream RM, Stefano GB. Dysfunctional mitochondrial processes contribute to energy perturbations in the brain and neuropsychiatric symptoms. *Front Pharmacol.* 2023 Jan 5;13:1095923. doi: 10.3389/fphar.2022.1095923.
- Calloni GW, Penno CA, Cordova FM, Trentin AG, Neto VM, Leal RB. Congenital hypothyroidism alters the phosphorylation of ERK1/2 and p38MAPK in the hippocampus of neonatal rats. *Brain Res Dev Brain Res.* 2005 Jan 1;154(1):141-5. doi: 10.1016/j.devbrainres.2004.10.005
- Detka J, Kurek A, Basta-Kaim A, Kubera M, Lasoń W, Budziszewska B. Elevated brain glucose and glycogen concentrations in an animal model of depression. *Neuroendocrinology.* 2014;100(2-3):178-90. doi: 10.1159/000368607.
- Detka J, Kurek A, Kucharczyk M, Głombik K, Basta-Kaim A, Kubera M, Lasoń W, Budziszewska B. Brain glucose metabolism in an animal model of depression. *Neuroscience.* 2015 Jun 4;295:198-208. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.03.046.
- Dudek D, Siwek M. Współistnienie chorób somatycznych i depresji. *Psychiatria* 2007;4(1):17-24.
- Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry.* 1999 Nov 1;46(9):1181-91. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00177-8. PMID: 10560024.
- Dybjer E, Engström G, Helmer C, Nägga K, Rorsman P, Nilsson PM. Incretin hormones, insulin, glucagon and advanced glycation end products in relation to cognitive function in older people with and without diabetes, a population-based study. *Diabet Med.* 2020 Jul;37(7):1157-1166. doi: 10.1111/dme.14267.

- Engel DF, de Oliveira J, Lopes JB, Santos DB, Moreira ELG, Farina M, Rodrigues ALS, de Souza Brocardo P, de Bem AF. Is there an association between hypercholesterolemia and depression? Behavioral evidence from the LDLr(-/-) mouse experimental model. *Behav Brain Res.* 2016 Sep 15;311:31-38. doi: 10.1016/j.bbr.2016.05.029.
- Filatova EV, Shadrina MI, Slominsky PA. Major Depression: One Brain, One Disease, One Set of Intertwined Processes. *Cells.* 2021 May 21;10(6):1283. doi: 10.3390/cells10061283.
- Finger BC, Dinan TG, Cryan JF. High-fat diet selectively protects against the effects of chronic social stress in the mouse. *Neuroscience.* 2011 Sep 29;192:351-60. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.06.072.
- Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Front Neurosci.* 2013 Oct 7;7:177. doi: 10.3389/fnins.2013.00177.
- Huang LT. The link between perinatal glucocorticoids exposure and psychiatric disorders. *Pediatr Res.* 2011 May;69(5 Pt 2):19R-25R. doi: 10.1203/PDR.0b013e318212c29b.
- Janthakhin Y, Kingtong S, Juntapremjit S. Inhibition of glucocorticoid synthesis alleviates cognitive impairment in high-fat diet-induced obese mice. *Compr Psychoneuroendocrinol.* 2022 Mar 18;10:100130. doi: 10.1016/j.cpnec.2022.100130.
- Kaufmann FN, Costa AP, Ghisleni G, Diaz AP, Rodrigues ALS, Peluffo H, Kaster MP. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: Clinical and preclinical findings. *Brain Behav Immun.* 2017 Aug;64:367-383. doi: 10.1016/j.bbi.2017.03.002.
- Khaleghzadeh-Ahangar H, Talebi A, Mohseni-Moghaddam P. Thyroid Disorders and Development of Cognitive Impairment: A Review Study. *Neuroendocrinology.* 2022;112(9):835-844. doi: 10.1159/000521650.
- Koehl M, Darnaudéry M, Dulluc J, Van Reeth O, Le Moal M, Maccari S. Prenatal stress alters circadian activity of hypothalamo-pituitary-adrenal axis and hippocampal corticosteroid receptors in adult rats of both gender. *J Neurobiol.* 1999 Sep 5;40(3):302-15. PMID: 10440731
- Lahmame A, del Arco C, Pazos A, Yritia M, Armario A. Are Wistar-Kyoto rats a genetic animal model of depression resistant to antidepressants? *Eur J Pharmacol.* 1997 Oct 22;337(2-3):115-23. doi: 10.1016/s0014-2999(97)01276-4.
- Lemaire V, Koehl M, Le Moal M, Abrous DN. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Sep 26;97(20):11032-7. doi: 10.1073/pnas.97.20.11032.
- Liu W, Wang H, Xue X, Xia J, Liu J, Qi Z, Ji L. OGT-related mitochondrial motility is associated with sex differences and exercise effects in depression induced by prenatal exposure to glucocorticoids. *J Affect Disord.* 2018 Jan 15;226:203-215. doi: 10.1016/j.jad.2017.09.053.
- Liu Z, Patil IY, Jiang T, Sancheti H, Walsh JP, Stiles BL, Yin F, Cadenas E. High-fat diet induces hepatic insulin resistance and impairment of synaptic plasticity. *PLoS One.* 2015 May 29;10(5):e0128274. doi: 10.1371/journal.pone.0128274.144.
- Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet.* 2018 Nov 24;392(10161):2299-2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2
- Malik S, Spencer S, Early life stress and metabolism, *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 2019 28:25-30. ISSN 2352-1546.
- Manojlović-Stojanoski M, Nestorović N, Petković B, Balind SR, Ristić N, Trifunović S, Ajdžanović V, Filipović B, Šošić-Jurjević B, Milošević V. The effects of prenatal dexamethasone exposure and fructose challenge on pituitary-adrenocortical activity and anxiety-like behavior in female offspring. *Tissue Cell.* 2020 Feb;62:101309. doi: 10.1016/j.tice.2019.101309.
- Martín MG, Pfrieger F, Dotti CG. Cholesterol in brain disease: sometimes determinant and frequently implicated. *EMBO Rep.* 2014 Oct;15(10):1036-52. doi: 10.15252/embr.201439225.
- McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, Miller MM. Stress and anxiety: structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology.* 2012 Jan;62(1):3-12. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.014.
- McEwen BS. Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain. *Metabolism.* 2005 May;54(5 Suppl 1):20-3. doi: 10.1016/j.metabol.2005.01.008.
- Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry.* 2019 Jan;24(1):18-33. doi: 10.1038/s41380-018-0017-5.
- Milstein JL, Ferris HA. The brain as an insulin-sensitive metabolic organ. *Mol Metab.* 2021 Oct;52:101234. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101234.
- Morley-Fletcher S, Darnaudery M, Koehl M, Casolini P, Van Reeth O, Maccari S. Prenatal stress in rats predicts immobility behavior in the forced swim test. Effects of a chronic treatment with tianeptine. *Brain Res.* 2003 Nov 7;989(2):246-51. doi: 10.1016/s0006-8993(03)03293-1.
- Morley-Fletcher S, Darnaudéry M, Mocaer E, Froger N, Lanfumey L, Laviola G, Casolini P, Zuena AR, Marzano L, Hamon M, Maccari S. Chronic treatment with imipramine reverses immobility behaviour, hippocampal corticosteroid receptors and cortical 5-HT(1A) receptor mRNA in prenatally stressed rats. *Neuropharmacology.* 2004 Nov;47(6):841-7. doi: 10.1016/j.neuropharm.2004.06.011.
- Nagano M, Ozawa H, Suzuki H. Prenatal dexamethasone exposure affects anxiety-like behaviour and neuroendocrine systems in an age-dependent manner. *Neurosci Res.* 2008 Apr;60(4):364-71. doi: 10.1016/j.neures.2007.12.005.
- Noorlander CW, Tijsseling D, Hessel EV, de Vries WB, Derks JB, Visser GH, de Graan PN. Antenatal glucocorticoid treatment affects hippocampal development in mice. *PLoS One.* 2014 Jan 22;9(1):e85671. doi: 10.1371/journal.pone.0085671

- Parekh A, Smeeth D, Milner Y, Thure S. The Role of Lipid Biomarkers in Major Depression. *Healthcare (Basel)*. 2017 Feb 3;5(1):5. doi: 10.3390/healthcare5010005.
- Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Oct 25;91(22):10625-9. doi: 10.1073/pnas.91.22.10625.
- Pellerin L, Magistretti PJ. Sweet sixteen for ANLS. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012 Jul;32(7):1152-66. doi: 10.1038/jcbfm.2011.149.
- Picard M, McEwen BS, Epel ES, Sandi C. An energetic view of stress: Focus on mitochondria. *Front Neuroendocrinol*. 2018 Apr;49:72-85. doi: 10.1016/j.yfrne.2018.01.001.
- Radley JJ, Morrison JH. Repeated stress and structural plasticity in the brain. *Ageing Res Rev*. 2005 May;4(2):271-87. doi: 10.1016/j.arr.2005.03.004.
- Rao M. Depresja u osób cierpiących na choroby somatycznie. *Psychiatria po dyplomie 2009*, tom 6 nr 1.
- Rao U, McGinty DJ, Shinde A, McCracken JT, Poland RE. Prenatal stress is associated with depression-related electroencephalographic sleep changes in adult male rats: a preliminary report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1999 Jul;23(5):929-39. doi: 10.1016/s0278-5846(99)00036-6.
- Redei EE, Solberg LC, Kluczynski JM, Pare WP. Paradoxical hormonal and behavioral responses to hypothyroid and hyperthyroid states in the Wistar-Kyoto rat. *Neuropsychopharmacology*. 2001 Jun;24(6):632-9. doi: 10.1016/S0893-133X(00)00229-3.
- Regenold WT, Pratt M, Nekkhalu S, Shapiro PS, Kristian T, Fiskum G. Mitochondrial detachment of hexokinase 1 in mood and psychotic disorders: implications for brain energy metabolism and neurotrophic signaling. *J Psychiatr Res*. 2012 Jan;46(1):95-104. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.09.018.
- Rhees RW, Al-Saleh HN, Kinghorn EW, Fleming DE, Lephart ED. Relationship between sexual behavior and sexually dimorphic structures in the anterior hypothalamus in control and prenatally stressed male rats. *Brain Res Bull*. 1999 Oct;50(3):193-9. doi: 10.1016/s0361-9230(99)00191-4.
- Ritchie M, Yeap BB. Thyroid hormone: Influences on mood and cognition in adults. *Maturitas*. 2015 Jun;81(2):266-75. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.03.016.
- Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Oct;57(10):925-35. doi: 10.1001/archpsyc.57.10.925.
- Sawicka-Gutaj N, Zawalna N, Gut P, Ruchała M. Relationship between thyroid hormones and central nervous system metabolism in physiological and pathological conditions. *Pharmacol Rep*. 2022 Oct;74(5):847-858. doi: 10.1007/s43440-022-00377-w.
- Sharma S, Fulton S. Diet-induced obesity promotes depressive-like behaviour that is associated with neural adaptations in brain reward circuitry. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Mar;37(3):382-9. doi: 10.1038/ijo.2012.48.
- Skórzewska A, Bidziński A, Hamed A, Lehner M, Turzyńska D, Sobolewska A, Walkowiak J, Płaźnik A. Changes in hippocampal amino acid concentrations after chronic administration of corticosterone. *Pharmacol Rep*. 2007 Nov-Dec;59(6):763-72. PMID: 18195468.
- Smith KE, Pollak SD. Early life stress and development: potential mechanisms for adverse outcomes. *J Neurodev Disord*. 2020 Dec 16;12(1):34. doi: 10.1186/s11689-020-09337-y.
- Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci*. 1995 Mar;15(3 Pt 1):1768-77. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-03-01768.1995.
- Solberg LC, Olson SL, Turek FW, Redei E. Altered hormone levels and circadian rhythm of activity in the WKY rat, a putative animal model of depression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001 Sep;281(3):R786-94. doi: 10.1152/ajpregu.2001.281.3.R786.
- Sowa JE, Ślusarczyk J, Trojan E, Chamera K, Leśkiewicz M, Regulska M, Kotarska K, Basta-Kaim A. Prenatal stress affects viability, activation, and chemokine signaling in astroglial cultures. *J Neuroimmunol*. 2017 Oct 15;311:79-87. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.08.006.
- Steen VM, Skrede S, Polushina T, López M, Andreassen OA, Fernø J, Hellard SL. Genetic evidence for a role of the SREBP transcription system and lipid biosynthesis in schizophrenia and antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Jun;27(6):589-598. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.07.011.
- Sui L, Anderson WL, Gilbert ME. Impairment in short-term but enhanced long-term synaptic potentiation and ERK activation in adult hippocampal area CA1 following developmental thyroid hormone insufficiency. *Toxicol Sci*. 2005 May;85(1):647-56. doi: 10.1093/toxsci/kfi095.
- Szczesny E, Basta-Kaim A, Ślusarczyk J, Trojan E, Głombik K, Regulska M, Leskiewicz M, Budziszewska B, Kubera M, Lason W. The impact of prenatal stress on insulin-like growth factor-1 and pro-inflammatory cytokine expression in the brains of adult male rats: the possible role of suppressors of cytokine signaling proteins. *J Neuroimmunol*. 2014 Nov 15;276(1-2):37-46. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.08.001.

- Szymańska M, Budziszewska B, Jaworska-Feil L, Basta-Kaim A, Kubera M, Leśkiewicz M, Regulska M, Lasoń W. The effect of antidepressant drugs on the HPA axis activity, glucocorticoid receptor level and FKBP51 concentration in prenatally stressed rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 Jul;34(6):822-32. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.12.012.
- Ślusarczyk J, Trojan E, Wydra K, GŁOMBIK K, Chamera K, Kucharczyk M, Budziszewska B, Kubera M, Lasoń W, Filip M, Basta-Kaim A. Beneficial impact of intracerebroventricular fractalkine administration on behavioral and biochemical changes induced by prenatal stress in adult rats: Possible role of NLRP3 inflammasome pathway. *Biochem Pharmacol*. 2016 Aug 1;113:45-56. doi: 10.1016/j.bcp.2016.05.008.
- Van den Bergh BR, Van Calster B, Smits T, Van Huffel S, Lagae L. Antenatal maternal anxiety is related to HPA-axis dysregulation and self-reported depressive symptoms in adolescence: a prospective study on the fetal origins of depressed mood. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Feb;33(3):536-45. doi: 10.1038/sj.npp.1301450.
- Willner P, Belzung C. Treatment-resistant depression: are animal models of depression fit for purpose? *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Oct;232(19):3473-95. doi: 10.1007/s00213-015-4034-7.
- Wosiski-Kuhn M, Erion JR, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE, Stranahan AM. Glucocorticoid receptor activation impairs hippocampal plasticity by suppressing BDNF expression in obese mice. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Apr;42:165-77. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.01.020.
- Xia CY, Guo YX, Lian WW, Yan Y, Ma BZ, Cheng YC, Xu JK, He J, Zhang WK. The NLRP3 inflammasome in depression: Potential mechanisms and therapies. *Pharmacol Res*. 2023 Jan;187:106625. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106625.
- Xu YJ, Sheng H, Wu TW, Bao QY, Zheng Y, Zhang YM, Gong YX, Lu JQ, You ZD, Xia Y, Ni X. CRH/CRHR1 mediates prenatal synthetic glucocorticoid programming of depression-like behavior across 2 generations. *FASEB J*. 2018 Aug;32(8):4258-4269. doi: 10.1096/fj.201700948RR.
- Yang JL, Liu X, Jiang H, Pan F, Ho CS, Ho RC. The Effects of High-fat-diet Combined with Chronic Unpredictable Mild Stress on Depression-like Behavior and Leptin/LepRb in Male Rats. *Sci Rep*. 2016 Oct 14;6:35239. doi: 10.1038/srep35239.
- Yaribeygi H, Rashidy-Pour A, Atkin SL, Jamialahmadi T, Sahebkar A. GLP-1 mimetics and cognition. *Life Sci*. 2021 Jan 1;264:118645. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118645.
- Zhang S, Lachance BB, Mattson MP, Jia X. Glucose metabolic crosstalk and regulation in brain function and diseases. *Prog Neurobiol*. 2021 Sep;204:102089. doi: 10.1016/j.pneurobio.2021.102089.
- Zhao S, Li X, Wang J, Wang H. The Role of the Effects of Autophagy on NLRP3 Inflammasome in Inflammatory Nervous System Diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2021 May 17;9:657478. doi: 10.3389/fcell.2021.657478.
- Zlokovic BV, Deane R, Sagare AP, Bell RD, Winkler EA. Low-density lipoprotein receptor-related protein-1: a serial clearance homeostatic mechanism controlling Alzheimer's amyloid β -peptide elimination from the brain. *J Neurochem*. 2010 Dec;115(5):1077-89. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.07002.x.

5. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ ALBO ARTYSTYCZNĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ.

5.1 KIEROWANIE I UCZESTNICTWO W GRANTACH NAUKOWYCH

Przed uzyskaniem stopnia doktora brałam udział w realizacji 2 projektów badawczych:

1. W latach **2010 - 2013** zaangażowana byłam w realizację projektu **NCBiR „Depresja-mechanizmy-terapia”** dofinansowanego przez UE z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego, Zadanie 1.5 – „*Mózgowy metabolizm glukozy w depresji*” oraz 2.4 „Rola insulinopodobnego czynnika wzrostu w patogenezie depresji”. Budżet zadań odpowiednio: 1 693 490,00 zł i 1 600 000,00 zł.

Celem zadania 1.5 było określenie czy w modelu stresu prenatalnego może dochodzić do zmian w procesach regulujących metabolizm glukozy w korze czołowej i hipokampie u szczurów, a zadania 2.4. czy stres prenatalny prowadzi do odległych w czasie zmian w mózgowym poziomie IGF-1 oraz czynników regulujących jego działanie u dorosłego potomstwa szczurów.

Wynikiem projektu są następujące publikacje z moim udziałem:

- Detka J, Kurek A, Kucharczyk M, **GŁOMBIK K**, Basta-Kaim A, Kubera M, Lason W, Budziszewska B. Brain glucose metabolism in an animal model of depression. *Neuroscience*. 2015 Jun 4;295:198-208. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.03.046.
- Trojan E, **GŁOMBIK K**, Slusarczyk J, Budziszewska B, Kubera M, Roman A, Basta-Kaim A. The Beneficial Impact of Antidepressant Drugs on Prenatal Stress-Evoked Malfunction of the Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) Protein Family in the Olfactory Bulbs of Adult Rats. *Neurotox Res*. 2015 Nov 26.
- Basta-Kaim A, Szczesny E, **GŁOMBIK K**, Slusarczyk J, Trojan E, Tomaszewski KA, Budziszewska B, Kubera M, Lason W. Prenatal stress leads to changes in IGF-1 binding proteins network in the hippocampus and frontal cortex of adult male rat. *Neuroscience*. 2014 Aug 22;274:59-68.
- Basta-Kaim A, Szczesny E, **GŁOMBIK K**, Stachowicz K, Slusarczyk J, Nalepa I, Zelek-Molik A, RafaZablocka K, Budziszewska B, Kubera M, Leskiewicz M, Lason W. Prenatal stress affects insulin-like growth factor-1 (IGF-1) level and IGF-1 receptor phosphorylation in the brain of adult rats. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 Sep;24(9):1546-56.

- Szczesny E, Basta-Kaim A, Ślusarczyk J, Trojan E, **GŁOMBIK K**, Regulska M, Leskiewicz M, Budziszewska B, Kubera M, Lasoń W. The impact of prenatal stress on insulin-like growth factor-1 and pro inflammatory cytokine expression in the brains of adult male rats: The possible role of suppressors of cytokine signaling proteins. *J Neuroimmunol.* 2014 Nov 15;276(1-2):37-46.
 - Szczęsny E, Ślusarczyk J, **GŁOMBIK K**, Budziszewska B, Kubera M, Lasoń W, Basta-Kaim A.: Possible contribution of IGF-1 to depressive disorder. *Pharmacol Rep.* 2013; 5:1622-1631.
2. W latach **2011-2015** realizowałam także projekt „Ocena wpływu leków przeciwdepresyjnych na molekularne mechanizmy regulujące działanie insuliny w ośrodkowym układzie nerwowym” w ramach **Interdyscyplinarnych Studiów Doktoranckich „Nauki molekularne dla medycyny” (MOL-MED)** finansowanych z Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki, Priorytet. IV, „Szkolnictwo wyższe i nauka”, Działanie 4.1 „Wzmocnienie i rozwój potencjału dydaktycznego uczelni oraz zwiększenie liczby absolwentów kierunków o kluczowym znaczeniu dla gospodarki opartej na wiedzy”, współfinansowanego przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego. Budżet całego projektu: 13 735 485,40 PLN. Udział w realizacji tego projektu stanowił podstawę mojej pracy doktorskiej.

Wynikiem projektu są następujące publikacje:

- **GŁOMBIK K**, Stachowicz A, Ślusarczyk J, Trojan E, Budziszewska B, Suski M, Kubera M, Lasoń W, Wędzony K, Olszanecki R, Basta-Kaim A. *Maternal stress predicts altered biogenesis and the profile of mitochondrial proteins in the frontal cortex and hippocampus of adult offspring rats.* *Psychoneuroendocrinology.* 2015 Oct;60:151-62. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.06.015.
- **GŁOMBIK K**, Stachowicz A, Olszanecki R, Ślusarczyk J, Trojan E, Lasoń W, Kubera M, Budziszewska B, Spedding M, Basta-Kaim A. *The effect of chronic tianeptine administration on the brain mitochondria: direct links with an animal model of depression.* *Mol Neurobiol.* 2016 Dec;53(10):7351-7362. doi: 10.1007/s12035-016-9807-4.
- **GŁOMBIK K**, Ślusarczyk J, Trojan E, Chamera K, Budziszewska B, Lasoń W, Basta-Kaim A. *Regulation of insulin receptor phosphorylation in the brains of prenatally stressed rats: New insight into the benefits of antidepressant drug treatment.* *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017 Feb;27(2):120-131. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.12.005
- **GŁOMBIK K**, Stachowicz A, Trojan E, Olszanecki R, Ślusarczyk J, Suski M, Chamera K, Budziszewska B, Lasoń W, Basta-Kaim A. *Evaluation of the effectiveness of chronic antidepressant drug treatments in the hippocampal mitochondria - A proteomic study in an animal model of depression.* *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017 Aug 1;78:51-60. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.05.014.

- **GŁOMBIK K**, Stachowicz A, Trojan E, Olszanecki R, Ślusarczyk J, Suski M, Chamera K, Budziszewska B, Lasoń W, Basta-Kaim A. *Evaluation of the effectiveness of chronic antidepressant drug treatments in the hippocampal mitochondria - A proteomic study in an animal model of depression*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2017 Aug 1;78:51-60. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.05.014.

Po uzyskaniu stopnia doktora zaangażowana byłam w realizację 4 grantów badawczych, w tym 2 jako kierownik (jeden projekt – SONATA 16 – w realizacji):

1. **2015-2018 Kierownik projektu NCN Preludium 7** „Ocena wpływu cukrzycy matki na aktywację inflammasomu NLRP3 w mózgu potomstwa”. Budżet projektu: 149 786 PLN.

Celem projektu było określenie wpływu doświadczalnie wywołanej cukrzycy u matek na występowanie w mózgu potomstwa zaburzeń w immunoaktywacji oraz określenie potencjalnego mechanizmu tych zmian, ze szczególnym uwzględnieniem roli inflammasomu NLRP3.

Wynikiem projektu jest publikacja:

- **GŁOMBIK K***, Trojan E, Kurek A, Budziszewska B, Basta-Kaim A. *Inflammatory Consequences of Maternal Diabetes on the Offspring Brain: a Hippocampal Organotypic Culture Study*. Neurotox Res. 2019 Aug;36(2):357-375. doi: 10.1007/s12640-019-00070-6

2. **2021 – obecnie Kierownik projektu NCN SONATA 16** pn. „Prenatalne narażenie na glikokortykoidy jako czynnik ryzyka depresji – znaczenie mechanizmów epigenetycznych w metabolizmie mózgu w kontekście terapii”. Budżet projektu: 1 440 820 PLN.

Celem zaplanowanych badań jest określenie czy wysoki poziom glikokortykoidów w czasie ciąży powoduje zmiany metaboliczne mózgu biorące udział w patomechanizmach depresji u dorosłego potomstwa, które są wynikiem programowania epigenetycznego i czy można je regulować farmakoterapią i/lub aktywnością fizyczną.

Wynikiem projektu są następujące publikacje:

Praca oryginalna:

- **GŁOMBIK K***, Kukla-Bartoszek M, Curzytek K, Detka J, Basta-Kaim A, Budziszewska B. *The effects of prenatal dexamethasone exposure on brain metabolic homeostasis in adulthood: implications for depression*. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24(2), 1156 doi: 10.3390/ijms24021156

Praca pogładowa:

- **GŁOMBIK K***, Detka J, Budziszewska B. Hormonal Regulation of Oxidative Phosphorylation in the Brain in Health and Disease. *Cells*. 2021 Oct 28;10(11):2937. doi: 10.3390/cells10112937.
3. **2015 – 2018 Wykonawca projektu NCN OPUS 7** pn. „Rola czynników regulujących mózgowy metabolizm glukozy w modelu współwystępowania otyłości i depresji”. Budżet projektu: 707 069 PLN

Celem badań w projekcie było stwierdzenie czy w zwierzęcym modelu współwystępowania otyłości i depresji dochodzi do zaburzeń w funkcjonowaniu hormonów regulujących metabolizm energetyczny oraz zmian w poziomie i metabolizmie glukozy w mózgu.

Wynikiem projektu są następujące publikacje:

- Kurek A, **GŁOMBIK K**, Detka J, Basta-Kaim A, Kubera M, Lasoń W, Budziszewska B. *Regulators of glucocorticoid receptor function in an animal model of depression and obesity*. *J Neuroendocrinol*. 2018 Mar 9. doi: 10.1111/jne.12591.
 - **GŁOMBIK K***, Detka J, Górska J, Kurek A, Solnica B, Budziszewska B. *Brain Metabolic Alterations in Rats Showing Depression-Like and Obesity Phenotypes*. *Neurotox Res*. 2020 Feb;37(2):406-424. doi: 10.1007/s12640-019-00131-w.
4. **2018 – 2021 Wykonawca projektu NCN OPUS 13** pn. „Efekty działania hormonów tarczycy w mózgu w zwierzęcym modelu depresji”. Budżet projektu: 1 555 556 PLN

Celem projektu było zbadanie potencjalnych zmian metabolicznych w mózgu oraz współwystępujących z nimi zaburzeń nauki i pamięci w zwierzęcym modelu depresji, modelu niedoczynności tarczycy oraz modelu współwystępowania depresji i niedoczynności tarczycy.

Wynikiem projektu są następujące publikacje:

Prace oryginalne:

- **GŁOMBIK K***, Detka J, Kurek A, Budziszewska B. *Impaired Brain Energy Metabolism: Involvement in Depression and Hypothyroidism*. *Front Neurosci*. 2020 Dec 4;14:586939. doi: 10.3389/fnins.2020.586939.
- **GŁOMBIK K***, Detka J, Bobula B, Bąk J, Kusek M, Tokarski K, Budziszewska B. *Contribution of Hypothyroidism to Cognitive Impairment and Hippocampal Synaptic Plasticity Regulation in an Animal Model of Depression*. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 5;22(4):1599. doi: 10.3390/ijms22041599.

- **GŁOMBIK K***, Detka J, Budziszewska B. *Venlafaxine and L-Thyroxine Treatment Combination: Impact on Metabolic and Synaptic Plasticity Changes in an Animal Model of Coexisting Depression and Hypothyroidism*. *Cells*. 2021 Jun 5;10(6):1394. doi: 10.3390/cells10061394.
- **GŁOMBIK K***, Detka J, Kukla-Bartoszek M, Maciejska A, Budziszewska B. *Changes in regulators of lipid metabolism in the brain: a study of animal models of depression and hypothyroidism*. *Pharmacol Rep*. 2022 Oct;74(5):859-870. doi: 10.1007/s43440-022-00395-8.

Prace pogładowe:

- **GŁOMBIK K***, Budziszewska B, Basta-Kaim A. *Mitochondria-targeting therapeutic strategies in the treatment of depression*. *Mitochondrion*. 2021 May;58:169-178. doi: 10.1016/j.mito.2021.03.006.
- **GŁOMBIK K***, Detka J, Budziszewska B. *Hormonal Regulation of Oxidative Phosphorylation in the Brain in Health and Disease*. *Cells*. 2021 Oct 28;10(11):2937. doi: 10.3390/cells10112937.

***autor korespondencyjny**

5.2 WSPÓŁPRACA NAUKOWA: KRAJOWA I MIĘDZYNARODOWA

Od 2011 – obecnie Katedra Farmakologii, Pracownia Farmakologii Molekularnej i Nanofarmakologii, Wydział Lekarski Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

Współpraca dotyczy badań zmian w proteomie mitochondrialnym mózgu i tkankach obwodowych pod wpływem: stresu, leków przeciwdepresyjnych, czynników regulujących funkcje mitochondriów oraz w kontekście zmian neurodegeneracyjnych.

Wynikiem współpracy są następujące publikacje:

1. Stachowicz A, Olszanecki R, Suski M, Wiśniewska A, Totoń-Żurańska J, Madej J, Jawień J, Białas M, Okoń K, Gajda M, **GŁOMBIK K**, Basta-Kaim A, Korbut R. *Mitochondrial aldehyde dehydrogenase activation by Alda-1 inhibits atherosclerosis and attenuates hepatic steatosis in apolipoprotein E-knockout mice*. *J Am Heart Assoc*. 2014 Nov 12;3(6):e001329. doi: 10.1161/JAHA.114.001329.
2. **GŁOMBIK K**, Stachowicz A, Ślusarczyk J, Trojan E, Budziszewska B, Suski M, Kubera M, Lasoń W, Wędzony K, Olszanecki R, Basta-Kaim A. *Maternal stress predicts altered biogenesis and the profile of mitochondrial proteins in the frontal cortex and hippocampus of adult offspring rats*. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Oct;60:151-62. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.06.015
3. Stachowicz A, **GŁOMBIK K**, Olszanecki R, Basta-Kaim A, Suski M, Lasoń W, Korbut R. *The impact of mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH2) activation by Alda-1 on the behavioral and biochemical disturbances in animal model of depression*. *Brain Behav Immun*. 2016 Jan;51:144-153. doi: 10.1016/j.bbi.2015.08.004.
4. **GŁOMBIK K**, Stachowicz A, Olszanecki R, Ślusarczyk J, Trojan E, Lasoń W, Kubera M, Budziszewska B, Spedding M, Basta-Kaim A. *The effect of chronic*

- tianeptine administration on the brain mitochondria: direct links with an animal model of depression. *Mol Neurobiol.* 2016 Dec;53(10):7351-7362. doi: 10.1007/s12035-016-9807-4. Epub 2016 Mar 2.
5. Stachowicz A, Olszanecki R, Suski M, **GŁOMBIK K**, Basta-Kaim A, Adamek D, Korbut R. Proteomic Analysis of Mitochondria-Enriched Fraction Isolated from the Frontal Cortex and Hippocampus of Apolipoprotein E Knockout Mice Treated with Alda-1, an Activator of Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase (ALDH2). *Int J Mol Sci.* 2017 Feb 17;18(2):435. doi: 10.3390/ijms18020435.
 6. **GŁOMBIK K**, Stachowicz A, Trojan E, Olszanecki R, Ślusarczyk J, Suski M, Chamera K, Budziszewska B, Lasoń W, Basta-Kaim A. Evaluation of the effectiveness of chronic antidepressant drug treatments in the hippocampal mitochondria - A proteomic study in an animal model of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017 Aug 1;78:51-60. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.05.014. Epub 2017 May 17. PMID: 28526399.
 7. **GŁOMBIK K**, Stachowicz A, Trojan E, Ślusarczyk J, Suski M, Chamera K, Kotarska K, Olszanecki R, Basta-Kaim A. Mitochondrial proteomics investigation of frontal cortex in an animal model of depression: Focus on chronic antidepressant drugs treatment. *Pharmacol Rep.* 2018 Apr;70(2):322-330. doi: 10.1016/j.pharep.2017.11.016.

Od 2011 – obecnie Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Tajlandia; The Institute for Mental and Physical Health and Clinical Translation, School of Medicine, Barwon Health, Deakin University, Geelong, Australia - prof. Michael Maes

Współpraca w zakresie badań nad wpływem leków przeciwdepresyjnych na reakcję alergii kontaktowej oraz na przerzuty nowotworowe w płucach u zwierząt w różny sposób reagujących na stres.

Wynikiem współpracy są następujące publikacje:

1. Curzytek K, Kubera M, Majewska-Szczepanik M, Szczepanik M, Ptak W, Duda W, Leśkiewicz M, Basta-Kaim A, Budziszewska B, Regulska M, Korzeniak B, **GŁOMBIK K**, Maes M, Lasoń W. Inhibitory effect of antidepressant drugs on contact hypersensitivity reaction is connected with their suppressive effect on NKT and CD8(+) T cells but not on TCR delta T cells. *Int Immunopharmacol.* 2015 Oct;28(2):1091-6. doi: 10.1016/j.intimp.2015.08.001.
2. Grygier B, Kubera M, Wrona D, Roman A, Basta-Kaim A, Gruca P, Papp M, Rogoz Z, Leskiewicz M, Budziszewska B, Regulska M, Korzeniak B, Curzytek K, **Głombik K**, Slusarczyk J, Maes M, Lason W. Stimulatory effect of desipramine on lung metastases of adenocarcinoma MADB 106 in stress highly-sensitive and stress non-reactive rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018 Jan 3;80(Pt C):279-290. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.04.024.

Od 2013 – obecnie współpraca wewnątrz jednostki: Zakład Fizjologii Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Kraków, Polska

Współpraca dotyczy badań transmisji synaptycznej i długotrwałego wzmocnienia synaptycznego w mózgu w różnych modelach depresji i pod wpływem leków modulujących te procesy.

Wynikiem współpracy są następujące publikacje:

1. Sowa J, Bobula B, **GŁOMBIK K**, Ślusarczyk J, Basta-Kaim A, Hess G. Prenatal stress enhances excitatory synaptic transmission and impairs long-term potentiation in the frontal cortex of adult offspring rats. *PLoS One*. 2015 Mar 6;10(3):e0119407. doi: 10.1371/journal.pone.0119407.
2. **GŁOMBIK K**, Detka J, Bobula B, Bąk J, Kusek M, Tokarski K, Budziszewska B. Contribution of Hypothyroidism to Cognitive Impairment and Hippocampal Synaptic Plasticity Regulation in an Animal Model of Depression. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 5;22(4):1599. doi: 10.3390/ijms22041599.

Od 2014 - obecnie współpraca wewnątrz jednostki: Zakład Farmakologii Bólu Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Kraków, Polska

Współpraca w zakresie badania i modulowania procesów zapalnych w hodowlach komórkowych mikrogleju.

Wynikiem współpracy są następujące publikacje:

1. Ślusarczyk J, Trojan E, **GŁOMBIK K**, Budziszewska B, Kubera M, Lasoń W, Popiołek-Barczyk K, Mika J, Wędzony K, Basta-Kaim A. Prenatal stress is a vulnerability factor for altered morphology and biological activity of microglia cells. *Front Cell Neurosci*. 2015 Mar 12;9:82. doi: 10.3389/fncel.2015.00082.
2. Ślusarczyk J, Trojan E, **GŁOMBIK K**, Piotrowska A, Budziszewska B, Kubera M, Popiołek-Barczyk K, Lasoń W, Mika J, Basta-Kaim A. Targeting the NLRP3 Inflammasome-Related Pathways via Tianeptine Treatment-Suppressed Microglia Polarization to the M1 Phenotype in Lipopolysaccharide-Stimulated Cultures. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 5;19(7):1965. doi: 10.3390/ijms19071965

Od 2014 – obecnie Spedding Research Solutions SAS, Paryż, Francja – prof. Michael Spedding

Współpraca dotyczy wpływu tianeptyny na regulację bioenergetyki mózgu w modelach zwierzęcych.

Wynikiem współpracy jest publikacja:

1. **GŁOMBIK K**, Stachowicz A, Olszanecki R, Ślusarczyk J, Trojan E, Lasoń W, Kubera M, Budziszewska B, Spedding M, Basta-Kaim A. The effect of chronic tianeptine administration on the brain mitochondria: direct links with an animal model of depression. *Mol Neurobiol*. 2016 Dec;53(10):7351-7362. doi: 10.1007/s12035-016-9807-4. Epub 2016 Mar 2.

Od 2014 – 2016 Zakład Farmakobiologii Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

Współpraca dotyczyła badań wpływu braku receptora GPR39 na obwodowe zmiany immunologiczne u myszy.

Wynikiem współpracy jest publikacja:

1. Młyniec K, Trojan E, Ślusarczyk J, **GŁOMBIK K**, Basta-Kaim A, Budziszewska B, Skrzyszewski J, Siwek A, Holst B, Nowak G. Immune malfunction in the GPR39 zinc receptor of knockout mice: Its relationship to depressive disorder. *J Neuroimmunol.* 2016 Feb 15;291:11-7. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.12.001.

Od 2017 – obecnie Katedra Biochemii Klinicznej, Wydział Lekarski Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

Współpraca dotyczy badań procesów fosforylacji oksydacyjnej w mózgu.

Wynikiem współpracy jest publikacja:

1. **GŁOMBIK K**, Detka J, Góralska J, Kurek A, Solnica B, Budziszewska B. Brain Metabolic Alterations in Rats Showing Depression-Like and Obesity Phenotypes. *Neurotox Res.* 2020 Feb;37(2):406-424. doi: 10.1007/s12640-019-00131-w.

Od 2023 – obecnie współpraca wewnątrz jednostki: Pracownia Farmakogenomiki, Zakład Neurofarmakologii Molekularnej Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Kraków, Polska - dr hab. Michał Korostyński, dr Marcin Piechota

Współpraca dotyczy badania zmian w metylacji DNA i transkryptomie mózgu pod wpływem prenatalnej ekspozycji na deksametazon.

5.3 WYKŁADY NA MIĘDZYNARODOWYCH I KRAJOWYCH KONFERENCJACH ORAZ SPOTKANIACH NAUKOWYCH:

W latach 2012-2019 wygłosiłam **12 wykładów/prezentacji** na konferencjach krajowych i międzynarodowych.

Przed uzyskaniem stopnia doktora – 1 prezentacja :

1. **GŁOMBIK K**, Basta-Kaim A, Zelek-Molik A, Rafa-Zabłocka K, Szczesny E, Ślusarczyk J, Budziszewska B, Leśkiewicz M, Kubera M, Nowak W, Nalepa I, Lasoń W. *The effect of prenatal stress on the expression of insulin receptor substrate family: an implication for depression.* XXI Dni Neuropsychofarmakologiczne, Ustroń-Jaszowiec, Polska, 10-13.05.2012 r.

Po uzyskaniu stopnia doktora – 11 prezentacji/wykładów:

1. **GŁOMBIK K**, Trojan E, Ślusarczyk J, Basta-Kaim A. *Regulation of brain insulin pathway by chronic administration of the antidepressant drugs - study in an animal model of depression*. Ogólnopolskie seminarium Mechanizmy służące utrzymaniu życia i regulacji fizjologicznych, Kraków, Polska, 20.06.2015 r.
2. **GŁOMBIK K**, Trojan E, Ślusarczyk J, Basta-Kaim A. *The effect of tianeptine on prenatal stress impaired SDF-1/CXCL12 protein expression in the brain of adult offspring rats: a link to depression*. 6th Efis/Eji South East European Immunology School (SEEIS 2015), Becici, Czarnogóra, 16-19.10.2015 r. **Prezentacja w j.angielskim**
3. **GŁOMBIK K**, Stachowicz A, Olszanecki R, Trojan E, Ślusarczyk J, Basta-Kaim A. *Peripheral lipopolysaccharide administration- study in an animal model of depression*. 22nd Scientific Conference of Society on NeuroImmune Pharmacology (SNIP), Kraków, Polska, 6-9.04.2016 r. **Prezentacja w j.angielskim**
4. **GŁOMBIK K**, Stachowicz A, Olszanecki R, Trojan E, Ślusarczyk J, Chamera K, Basta-Kaim A. *Imipramine attenuates mitochondrial disturbances in frontal cortex - study in animal model of depression*. II Środkowoeuropejski Kongres Biomedyczny (2nd Central European Biomedical Congress) "From emerging biochemical strategies to personalized medicine", Kraków, Polska. 15-18.06.2016 r. **Wykład w j.angielskim**
5. **GŁOMBIK K**, Trojan E, Kurek A, Ślusarczyk J, Chamera K, Basta-Kaim A. *The impact of maternal diabetes on apoptotic and inflammatory processes in the offspring brain*, XXX Ogólnopolskie Seminarium pt. „Mechanizmy służące utrzymaniu życia i regulacji fizjologicznych”, Kraków, Polska, 25.06.2016 r.
6. **GŁOMBIK K**, Trojan E, Kurek A, Ślusarczyk J, Chamera K, Basta-Kaim A. *Glyburide prevents inflammatory factors release in the brain of diabetic dams offspring: new benefits of anti-diabetes drugs treatment*. XI Copernican International Young Scientists Conference (CIYSCon), Toruń, Polska, 28-30.06.2017 r.
7. **GŁOMBIK K**, Detka J, Kurek A, Budziszewska B. *Impaired energy metabolism in the frontal cortex: study in an animal model of the co-occurrence of depression and obesity*. European Young Endocrine Scientists (EYES), Poznań, Polska 31.08 - 2.09.2018 r. **Wykład w j.angielskim**
8. **GŁOMBIK K**, Detka J, Kurek A, Budziszewska B. *The effects of prenatal stress and high-fat diet on oxidative phosphorylation in the brain* 3rd Central European Biomedical Congress (CEBC) - *News on biomarker discovery and research innovations in medicine and biomedical sciences*, Kraków, Polska, 15 - 18.09.2018 r. **Wykład w j.angielskim**

9. **GŁOMBIK K.** *Zmiany metaboliczne w mózgu w depresji.* XXVI Szkoła Zimowa Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie "Neurobiologia i terapia zaburzeń afektywnych" Kraków, Polska, 5 - 8.02 2019 r. **Wykład na zaproszenie**
10. **GŁOMBIK K,** Detka J, Kurek A, Budziszewska B. *Brain energy metabolism in an animal model of the co-occurrence of depression and hypothyroidism.* 7th ESE Young Endocrinologists And Scientists (EYES) Meeting, Ateny, Grecja, 13 -15.09.2019 r. **Wykład w j.angielskim**
11. **GŁOMBIK K.** *Rola zaburzeń metabolicznych w mózgu w depresji.* XXII Kurs Kształcenia Ustawicznego z Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych, Toruń, Polska, 5 - 7.12.2019 r. **Wykład na zaproszenie**

Wykład w przygotowaniu:

GŁOMBIK K.: „Cukier nie krzepi – czyli jak ustrzec się od cichego wroga naszego zdrowia? Wykład w ramach projektu Poradnik Seniora finansowanego przez Ministerstwo Edukacji i Nauki - „Społeczna odpowiedzialność nauki” 27.06. 2023 r. **Wykład na zaproszenie**

5.4 NAGRODY I WYRÓŻNIENIA (najważniejsze podkreślono)

NAGRODY STYPENDIALNE

Przed uzyskaniem stopnie doktora :

1. Stypendium naukowe dla 10% najlepszych studentów ISD Mol-Med w latach 2014/2015 oraz 2012/2013

Po uzyskaniu stopnia doktora:

2. **Stypendium START dla wybitnych młodych uczonych ufundowane przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej w 2016 r.**
3. **Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców w 2020 r.**

NAGRODY W POSTACI SFINANSOWANIA WYJAZDÓW/SZKOLEŃ:

Przed uzyskaniem stopnia doktora :

1. Nagroda za abstrakt w postaci sfinansowania przez organizatorów uczestnictwa w 27th ECNP Congress, Berlin, Niemcy, 18-21.10.2014 r.

Po uzyskaniu stopnia doktora:

1. Nagroda za abstrakt w postaci ufundowania przez organizatorów Travel Grantu na uczestnictwo w FENS Featured Regional Meeting 2015, Thessaloniki, Grecja, 7-10.10.2015 r.
2. Nagroda w postaci ufundowania przez organizatorów uczestnictwa w wyjeździe szkoleniowym: EFIS-EJI South Eastern European Immunology School (SEEIS2015) Becici, Czarnogóra, 16-19.10.2015 r.
3. **Stypendium EFIS/Immunology Letters (IL) Short-Term Fellowship finansowanego przez European Federation of Immunological Societies w Institute na miesięczny staż w Institute for Research in Biomedicine w Barcelonie, Hiszpania, 2016 r.**
4. Early Career Investigator Travel Award (ECITA) ufundowana przez Society on Neuroimmune Pharmacology (SNIP) Kraków, Polska, 6-9.04.2016 r.
5. Nagroda IBRO International Travel Grant na uczestnictwo w ECNP Congress, Barcelona, Hiszpania, 6-9.10.2018 r.
6. Stypendium wyjazdowe na FENS Regional Meeting 2019 w ramach programu PROM Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej, Belgrad, Serbia, 10-13.07.2019 r.

NAGRODY ZA PREZENTACJE:**Przed uzyskaniem stopnia doktora :**

1. II nagroda w kategorii prezentacji posterowych na III Konferencji Doktorantów CM UJ, 2013 r.
2. III nagroda za najlepszą prezentację ustną na XI Copernican International Young Scientists Conference, Toruń, Polska, 28-30.06. 2017 r.

Po uzyskaniu stopnia doktora:

3. Nagroda za prezentację ustną wyników na 2nd Central European Biomedical Congress, Kraków, Polska, 15-18.06 2016 r.

POZOSTAŁE NAGRODY:**Przed uzyskaniem stopnia doktora :**

1. Nagrody QUANTITAS i QUALITAS za współautorstwo oryginalnych prac badawczych opublikowanych w latach 2013-2016 roku przyznawane przez Dyрекcję IF PAN.

Po uzyskaniu stopnia doktora:

1. **Nagroda im. Profesora Tadeusza Browicza za rok 2022 za cykl prac badawczych dotyczących czynnościowych badań zaburzeń synaptycznych, metabolicznych i hormonalnych mózgu w modelu depresji.**

5.5 STAŻE NAUKOWE ZAGRANICZNE

Wszystkie staże naukowe odbyłam po otrzymaniu stopnia doktora, za granicą.

We wrześniu/październiku 2016 roku odbyłam miesięczny zagraniczny **staż badawczy w Institute for Research in Biomedicine (IRB) w Barcelonie, w Hiszpanii**. Staż był wynikiem stypendium sfinansowanego przez European Federataion of Immunological Societies. Pobyt w IRB i praca w grupie „Complex metabolic diseases and mitochondria” pod kierownictwem prof. Antonio Zorzano miała na celu naukę nowoczesnych technik badawczych służących do oceny morfologii i funkcji mitochondriów. Podczas wyjazdu nauczyłam się obsługi i projektowania doświadczeń z użyciem systemu Seahorse XFe Extracellular Flux Analyzer (aparatura służąca do analizy metabolizmu energetycznego komórek umożliwiająca przyżyciowe badania funkcjonowania różnych szlaków metabolicznych w czasie rzeczywistym), a także miałam okazję nauczyć się od podstaw prowadzenia eksperymentów z wykorzystaniem wysokoczułej respirometrii O₂-k (służącej do określenia zmian funkcjonalnych w fosforylacji oksydacyjnej oraz procesie glikolizy). Tę drugą technikę udało się nam zoptymalizować i wdrożyć do doświadczeń prowadzonych w Zakładzie Neuroendokrynologii Doświadczalnej w zwierzęcym modelu współwystępowania depresji z otyłością (przy współpracy z Katedrą Biochemii Klinicznej CM UJ), a w roku 2018 sprzęt ten pozyskaliśmy do Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w ramach grantu badawczo - aparaturowego OPUS 13 „Efekty działania hormonów tarczycy w mózgu w zwierzęcym modelu depresji”.

W maju 2022 roku przebywałam na tygodniowym **stażu szkoleniowym w ramach programu Erasmus+ na Uniwersytecie im. Aldo Moro w Bari we Włoszech**, w Zakładzie Farmacji, w zespole prof. Enzy Lacivity. Celem stażu było zapoznanie z metodami syntezy nowych ligandów dla receptorów sprzężonych z białkami G, kryteriami selekcji otrzymanych związków i metodami oceny stabilności metabolicznej i przepuszczalności. Podczas stażu zapoznałam się także z metodami oceny działania otrzymanych ligandów w warunkach *in vitro* w kontekście badań procesów zapalnych i stresu oksydacyjnego w mózgu. Dodatkowo, pobyt na Uniwersytecie w Bari zaowocował nowymi kontaktami naukowymi, a także umocnieniem istniejącej już współpracy między jednostkami.

6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ LUB SZTUKĘ.

Wszystkie działania organizacyjne i dydaktyczne podjęłam po uzyskaniu stopnia doktora:

- W roku 2019 pełniłam rolę opiekuna praktyk wakacyjnych studenta II roku biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Michała Chołko
- W latach 2019-2020 prowadziłam szkolenia pracowników IF PAN z wykorzystania oksygrafu o2K (Oroboros) do oceny wydajności procesów energetycznych w tkance za pomocą wysokoczułej respirometrii. Szkolenia prowadzone były na podstawie wiedzy zdobytej na Oroboros O2k-Workshop on high-resolution respirometry (HRR), 23-28.09.2019 w Schroecken, Austria
- W latach 2019 - 2023 współuczestniczyłam w opiece merytorycznej i szkoleniach przeprowadzanych w Zakładzie Neuroendokrynologii Doświadczalnej dla doktorantów, w tym Margherity Mastromarino z Uniwersytetu im. Aldo Moro w Bari, we Włoszech oraz Iriny Pöhner z Uniwersytetu Medycznego w Rostock, w Niemczech. Doktorantki przebywały w IF PAN w ramach krótkoterminowych wymian akademickich, w celu zapoznania się z nowymi technikami biologii molekularnej wykorzystywanymi do badań komórkowych procesów zapalnych w mózgu
- W ramach działalności popularizatorskiej nauki w roku 2019, w ramach Festiwalu Nauki prowadziłam warsztaty dotyczące metody Western blot służącej do wykrywania białek w komórkach i tkankach dla uczniów szkół podstawowych Małopolski
- W roku 2022 byłam wspólnie z prof. Agnieszką Basta-Kaim organizatorem oraz pełniłam rolę kierownika XXXIX Szkoły Zimowej Instytutu Farmakologii

im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk "Dysfunkcje metaboliczne a choroby ośrodkowego układu nerwowego"

- W roku 2022 pełniłam rolę edytora sekcji specjalnej „Energy metabolism in the physiology and pathology of the central nervous system” czasopisma Pharmacological reports (IF₂₀₂₁ = 3.919)
- Zostałam wybrana na członka Rady Naukowej IF PAN jako przedstawiciel asystentów i adiunktów (kadencja 2023-2027)
- Jestem członkiem Komitetu Organizacyjnego 5th Central European Biomedical Congress, CEBC, Future trends in health interventions, który odbędzie się 29.05-1.06.2023 w Krakowie

7. INNE INFORMACJE

Członkostwo w towarzystwach naukowych

2014 – 2015 Society for Neuroscience

2016 – 2017 Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej (PTIDiK)

2016 – 2018 International Society for Neurochemistry

2018 – obecnie European Young Endocrine Scientists

Recenzje publikacji w czasopismach naukowych

Aktywność jako recenzent: kilkanaście recenzji m.in w czasopismach: Neuroscience, Neuroscience Letters; Pharmacological Reports; Biomedicine and Pharmacotherapy; Zeszyty Naukowe Towarzystwa Doktorantów UJ.

Katarzyna Głombik