

ZAŁĄCZNIK 1

Autoreferat

1. Imię i Nazwisko: **Aleksandra Szlachcic**

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.
 - **Dyplom lekarza medycyny**, Akademia Medyczna im. Mikołaja Kopernika w Krakowie, 1989
 - **Dyplom doktora nauk medycznych**, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, 1994
Tytuł rozprawy: „Rola tlenu azotu w regulacji trzustkowego przepływu krwi i czynności zewnątrzwydzielniczej oraz w patomechanizmie ostrego zapalenia trzustki.”
 - **Dyplom I stopnia specjalizacji w zakresie dermatologii i wenerologii**, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Krakowie, 1996
 - **Dyplom II stopnia specjalizacji w zakresie dermatologii i wenerologii (z wyróżnieniem)**, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, 1999

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.
 - 1991 - 1994 asystent, Katedra Fizjologii Akademii Medycznej im. M. Kopernika w Krakowie
 - 1994 - 1997 asystent, Katedra Fizjologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
 - 1998 - 2006 adiunkt, Katedra Fizjologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
 - Od 2007 - starszy wykładowca, Katedra Fizjologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.).

- tytuł osiągnięcia naukowego:
”Rola hormonów kontrolujących przyjmowanie pokarmu w mechanizmach odpowiedzialnych za utrzymanie integralności błony śluzowej żołądka i w procesie gojenia przewlekłych wrzodów żołądka.”
- autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa:
 1. Jaworek J, Bonior J, Konturek SJ, Bilski J, **Szlachcic A**, Pawlik WW. Role of leptin in the control of postprandial pancreatic enzyme secretion. *J Physiol Pharmacol* 2003, (54) 4, 591- 602.
 2. **Szlachcic A**, Brzozowski T, Majka J, Pajdo R, Konturek PC, Pawlik M, Kwiecień S, Drozdowicz D, Bielański W, Konturek SJ, Pawlik WW. Involvement of orexigenic peptides in the mechanism of gastric mucosal integrity and healing of chronic gastric ulcers. *Curr Pharm Des* 2010, 16 (10), 1214 - 1223.
 3. Konturek PC, Brzozowski T, Burnat G, **Szlachcic A**, Kozieł J, Kwiecień S, Konturek SJ, Harsch IA. Gastric ulcer healing and stress-lesion preventive properties of pioglitazone are attenuated in diabetic rats. *J Physiol Pharmacol* 2010, 61(4), 429 - 436.
 4. **Szlachcic A**, Surmiak M, Majka J, Brzozowski T. Nesfatyna1 - nowy hormon uczestniczący w kontroli przyjmowania pokarmu oraz w mechanizmach uszkodzenia i ochrony błony śluzowej żołądka. (Nesfatin-1: a new hormone in the control of food intake and the mechanism of damage and protection of gastric mucosa). *Prz Gastroenterol* 2012, 7, 6, 339 - 350.
 5. **Szlachcic A**, Śliwowski Z, Krzysiek-Mączka G, Majka J, Surmiak M, Pajdo R, Drozdowicz D, Konturek SJ, Brzozowski T. New satiety hormone nesfatin-1 protects gastric mucosa against stress-induced injury: Mechanistic roles of prostaglandins, nitric oxide, sensory nerves and vanilloid receptors. *Peptides* 2013, 49 C, 9 - 20.
 6. **Szlachcic A**, Majka J, Strzałka M, Szmyd J, Pajdo R, Ptak-Belowska A, Kwiecień S, Brzozowski T. Experimental healing of preexisting gastric ulcers induced by hormones controlling food intake ghrelin, orexin-A, nesfatin-1 is impaired under diabetic conditions. A key to understand the diabetic gastropathy? *J Physiol Pharmacol* 2013, 64, 5, 625 - 637.

- omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:

Przedstawiony cykl publikacji prezentuje wyniki prac badawczych, których tematem przewodnim było zjawisko gastroprotekcji, mechanizm gojenia wrzodów żołądka oraz kontrola aktywności wydzielniczej żołądka i trzustki. Jednakże naczelnym punktem zainteresowania był udział wybranych peptydów kontrolujących przyjmowanie pokarmu w mechanizmach wydzielniczych i odpowiedzialnych za ochronę oraz regenerację błony śluzowej żołądka narażonej na działanie czynników uszkodzających.

Utrzymanie integralności błony śluzowej żołądka, pomimo działania czynników ulcerogennych, jest możliwe dzięki licznym mechanizmom obronnym i regeneracyjnym. Niewątpliwie jednym z czynników protekcyjnych są prostaglandyny (PG) produkowane przez błonę śluzową żołądka, których działanie polega na zwiększaniu żołądkowego przepływu krwi, pobudzaniu produkcji śluzu i jonów wodorowęglanowych (HCO_3^-) oraz mobilizacji grup sulfhydrylowych. Obok PG własności ochronne względem błony śluzowej żołądka wykazuje szereg innych czynników, takich jak: 1) czynniki wzrostowe np. epidermalny czynnik wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*), transformujący czynnik wzrostu- α (TGF- α , *transforming growth factor- α*), 2) poliaminy (spermina, spermidyna, putrescyna), 3) naczynioruchowe neuropeptydy uwalniane z zakończeń aferentnych włókien czuciowych (peptyd związany z genem kalcytoniny - *calcitonin gene related peptide*, CGRP), 4) tlenek azotu (NO) pochodzący ze śródbłonka naczyń, zakończeń aferentnych włókien czuciowych lub z komórek nabłonkowych błony śluzowej żołądka, czy 5) żołądkowo-jelitowe hormony, a zwłaszcza gastryna i cholecystokinina (CCK), jak również insulina i hormony płciowe.

Kontrola aktywności wydzielniczej żołądka i trzustki, podobnie jak gastroprotekcja ma charakter złożonego mechanizmu, w którym kluczowa rola przypada czynnikom nerwowym i hormonalnym. Jednakże istotny udział w regulacji wydzielania w warunkach podstawowych, jak i poposiłkowych posiadają również substancje, takie jak: NO, CGRP oraz GRP (peptyd uwalniający gastrynę, *gastrin-releasing peptide*).

Odkrycie peptydów głodu i sytości oraz obserwacje sugerujące, że zakres ich biologicznego działania wykracza poza udział w kontroli przyjmowania pokarmu było inspiracją do przeprowadzenia moich badań, które miały na celu stwierdzenie, czy peptydy takie jak: leptyna, grelina, oreksyna A (OXA), obestatyna, nesfatyna1 uczestniczą w regulacji czynności wydzielniczych żołądka i trzustki, jak również w mechanizmach ochronnych i regeneracyjnych aktywowanych w błonie śluzowej żołądka w odpowiedzi na uszkodzenie jej

struktury. Ponadto podjęłam w swoich badaniach próbę scharakteryzowania sposobu działania hormonów oreksygenicznych i anoreksygenicznych, tzn. czy ich działanie gastroprotecyjne i regulujące aktywność wydzielniczą żołądka oraz trzustki ma charakter bezpośredni, czy pośredni, np. poprzez interakcję z innymi czynnikami ochronnymi o udowodnionym do tej pory działaniu gastroprotecyjnym.

W związku z tym celem badań, których wyniki przedstawiłam w pracach zawartych w moim osiągnięciu naukowym było:

- A. Określenie udziału peptydów głodu i sytości w mechanizmach osi mózgowo-jelitowej kontrolujących czynności wydzielnicze żołądka i trzustki, przy czym aktywność zewnątrzwydzielniczą trzustki badano zarówno w warunkach *in vivo*, jak i *in vitro*.
- B. Stwierdzenie, czy peptydy kontrolujące przyjmowanie pokarmu mają wpływ na stopień nasilenia uszkodzeń błony śluzowej żołądka przez czynniki ulcerogenne oraz na dynamikę procesu gojenia przewlekłych wrzodów wywołanych kwasem octowym zarówno u zwierząt zdrowych bez cukrzycy, jak i z doświadczalnie wywołaną cukrzycą typu 2. W powyższych badaniach oceniano zmiany żołądkowego przepływu krwi po zastosowaniu badanych substancji oraz podjęto próbę oceny interakcji pomiędzy peptydami głodu i sytości, a innymi czynnikami o działaniu gastroprotecyjnym. W tym celu peptydy kontrolujące przyjmowanie pokarmu podawano w kombinacji z selektywnymi i nieselektywnymi blokerami aktywności głównych enzymów szlaku biosyntezy prostaglandyn (PG): cyklooksygenazy1 (COX-1) i cyklooksygenazy2 (COX-2), jak również w kombinacji z egzogennie podaną PGE₂ oraz inhibitorami konstytutywnej syntazy NO (cNOS) i indukowalnej syntazy NO (iNOS) osobno lub razem z L-argininą substratem dla NOS. Ponadto badane peptydy podano w warunkach zniszczenia neurotoksyczną dawką kapsaicyny aferentnych włókien czuciowych, zablokowania receptorów wanilloidowych przez kapsazepinę bez lub w kombinacji z CGRP, neuropeptydem uwalnianym z zakończeń aferentnych włókien czuciowych. Badania uzupełniono doświadczeniami mającymi na celu ocenę wpływu peptydów oreksygenicznych i anoreksygenicznych na ekspresję genową enzymów szlaku syntezy prostaglandyn i NO, prozapalnych cytokin, a także na rodnikogenezę przebiegającą w śluzówce żołądka narażonej na działanie różnych czynników uszkodzających.

Badania zostały przeprowadzone na szczurach rasy Wistar o średniej wadze nie przekraczającej 300 g.

W swoich badaniach wykorzystałam różne modele uszkodzeń błony śluzowej żołądka. Ostre owrzodzenia błony śluzowej żołądka uzyskano poprzez zastosowanie: stresu wynikającego z unieruchomienia i oziębienia (Takagi i Okabe, 1968 r.), niedokrwienia z następującą reperfuzyją, dożołądkowego podania aspiryny lub 75% etanolu. Przewlekłe owrzodzenia błony śluzowej żołądka zostały wywołane przez przyłożenie do błony surowiczej stężonego kwasu octowego (100%) wg. zmodyfikowanej w naszej Katedrze techniki opracowanej przez badaczy japońskich (Okabe i wsp., 1971 r.). Ponadto u części zwierząt doświadczalnych wywołano cukrzycę, aby ocenić, czy w tak zmienionych warunkach peptydy kontrolujące przyjmowanie pokarmu mają wpływ na tempo gojenia wrzodów octowych. Cukrzycę wywołano podając jednorazowo streptozotocynę (STZ) (Tashima i wsp, 1998 r.).

Badania wydzielnicze przeprowadzono w warunkach *in vivo* na zwierzętach zaopatrzonych w przetoki żołądkowe lub trzustkowe, oraz w warunkach *in vitro* na izolowanych pęcherzykach trzustkowych.

Uzyskane wyniki:

1. W pracy, **Jaworek J, Bonior J, Konturek SJ, Bilski J, Szlachcic A, Pawlik WW. Role of leptin in the control of postprandial pancreatic enzyme secretion (J Physiol Pharmacol 2003, (54) 4, 591- 602)**, przedstawiono rezultaty, z których wynika, że leptyna w dawkozależny sposób, zarówno w doświadczeniach na izolowanych pęcherzykach trzustkowych, jak i u zwierząt z przetokami trzustkowymi, hamuje wydzielanie enzymów trzustkowych w warunkach pobudzanych pozostając bez wpływu na egzokrynną aktywność trzustki w warunkach podstawowych. Uzyskane wyniki sugerują, że leptyna posiada zdolność modulowania fazy główowej wydzielania trzustkowego wywołanej rzekomym karmieniem, jak również hamuje wydzielanie enzymów trzustkowych stymulowane spożytym pokarmem i zwrotną reperfuzyją soku trzustkowego. W związku z tym można stwierdzić, że leptyna jest zdolna zahamować wszystkie fazy poposiłkowego wydzielania trzustkowego. Porównanie efektów działania egzogennej i endogennej leptyny sugeruje, że wpływ leptyny na zewnątrzwydzielniczą aktywność trzustki zależy od aktualnego jej poziomu w osoczu krwi. Niski poziom leptyny w osoczu krwi najprawdopodobniej jest wczesnym sygnałem hamującym wydzielanie trzustkowe stymulowane pokarmem. Uzyskane rezultaty wskazują, że działanie leptyny na wydzielanie trzustkowe przynajmniej w części związane jest z jej bezpośrednim wpływem na pęcherzyki trzustkowe, jak i pośrednim poprzez interakcję z wagalnymi odruchami jelitowo-trzustkowymi. Ponadto otrzymane wyniki korelują z wcześniejszymi

badaniami nad hamującym wpływem leptyny na wydzielanie żołądkowe. Spadek wydzielania żołądkowego kwasu solnego w wyniku działania leptyny sugeruje jej własności przeciwwrzodowe i gastroprotekcyjne, co stwierdziłam w dalszych badaniach.

Badania dotyczące kontroli mechanizmów wydzielniczych przewodu pokarmowego wskazują, że kolejny peptyd anoreksygeniczny - nesfatyna1 posiada zdolność hamowania wydzielania żołądkowego. Wyniki tych badań zostały przedstawione w pracy: **Szlachcic A, Śliwowski Z, Krzysiek-Mączka G, Majka J, Surmiak M, Pajdo R, Drozdowicz D, Konturek SJ, Brzozowski T. New satiety hormone nesfatin-1 protects gastric mucosa against stress-induced injury: Mechanistic roles of prostaglandins, nitric oxide, sensory nerves and vanilloid receptors (Peptides 2013, 49 C, 9 - 20).** Nesfatyna1 podana w dawkach o stwierdzonym działaniu gastroprotekcyjnym zahamowała w statystycznie znamiennej sposób wydzielanie żołądkowego kwasu solnego i pepsyny u zwierząt zaopatrzonych w przetoki żołądkowe. Przy czym efekt hamowania wydzielania żołądkowego obserwowano podając nesfatynę1 obwodowo, jak i centralnie (do komórek bocznych mózgu). W związku z tym, że wydzielanie kwasu solnego odgrywa kluczową rolę w patomechanizmie stresowych wrzodów żołądka otrzymane rezultaty przynajmniej w części wyjaśniają gastroprotekcyjne własności nesfatyny1.

2. Wyniki badań przedstawione w pracy: **Szlachcic A, Brzozowski T, Majka J, Pajdo R, Konturek PC, Pawlik M, Kwiecień S, Drozdowicz D, Bielański W, Konturek SJ, Pawlik WW. Involvement of orexigenic peptides in the mechanism of gastric mucosal integrity and healing of chronic gastric ulcers (Curr Pharma Des 2010, 16 (10), 1214 - 1223)** wskazują, że do własności peptydów kontrolujących przyjmowanie pokarmu (greliny, OXA, oraz obestatyny) należy także dołączyć ich udział w mechanizmach chroniących błonę śluzową żołądka przed uszkodzającym działaniem różnorodnych czynników, między innymi stresem, niedokrwieniem z następową reperfuzją, dożołądkowym podaniem aspiryny lub 75% etanolu. Dowodem na to jest spadek powierzchni uszkodzeń z równoczesnym wzrostem żołądkowego przepływu krwi w wymienionych modelach doświadczalnych po dootrzewnowym podaniu greliny, OXA lub obestatyny. Zaobserwowałam, że uzyskane ochronne efekty tych hormonów są dawkozależne. Mechanizm działania greliny, OXA lub obestatyny jest niewątpliwie wieloczynnikowy, gdyż związany jest nie tylko z aktywacją swoistych receptorów dla tych peptydów, ale także ze szlakiem

endogennych prostaglandyn, tlenkiem azotu, kontrolą uwalniania prozapalnych cytokin oraz z ich wpływem na aktywność aferentnych włókien czuciowych uwalniających CGRP. Ponadto w przeprowadzonych doświadczeniach stwierdziłam, że zarówno grelina, jak i OXA oraz obestatina nasilają tempo gojenia przewlekłych wrzodów żołądka oraz wywołują zjawisko przekrwienia w obrzeżu niszy wrzodowej. Dootrzewnowego podania tych peptydów spowodowało statystycznie znamiennej redukcję powierzchni owrzodzeń oraz wzrost żołądkowego przepływu krwi. Obserwowane efekty wykazywały cechy dawkozależne, przy czym skutki działania greliny i OXA były porównywalne, natomiast działanie obestatyny było znamienne słabsze. Aktywacja procesów regeneracyjnych i przekrwienia w obrzeżu wrzodu przez grelinę i OXA ma specyficzny charakter, gdyż podanie antagonistów receptorów GHS-R1a dla greliny (D-Lys³-GHRP-6), jak również antagonistów receptorów OX-R1 dla oreksyny A (SB 334867) osłabia działanie greliny i całkowicie odwraca skutki działania OXA, przy czym podawanie samych blokerów receptora GHS-R1a i OX-R1 nie ma istotnego wpływu na przebieg procesu gojenia. W związku z tym należy się spodziewać, że receptory te są w sposób bezpośredni związane z wyzwolonym przez grelinę wzrostem dynamiki gojenia wrzodów żołądka i wzrostem przepływu krwi w obrzeżu wrzodu. Podobną konkluzję można wysnuć w odniesieniu do receptorów dla OXA. Udział badanych peptydów w procesie gojenia wrzodów żołądka jest związany ze szlakiem syntezy endogennych prostaglandyn w błonie śluzowej żołądka. Z moich obserwacji wynika, że OXA podana obwodowo w dawkozależny sposób pobudza syntezę PGE₂ w tkance żołądkowej otaczającej wrzód. Podobnie działa grelina i obestatina. Wiadomo, że produkcja PG zależy od aktywności cyklooksygenaz (COX), przy czym w odróżnieniu od COX-1 obecnej w większości tkanek w warunkach fizjologicznych ekspresja genowa i aktywność COX-2 gwałtownie wzrasta w wyniku procesów zapalnych. Podanie indometacyny, nieselektywnego blokera aktywności COX-1 i COX-2 w sposób całkowity hamowało proces gojenia i powstawanie przekrwienia w obrzeżu wrzodu pod wpływem greliny, OXA oraz obestatyny. Natomiast zastosowanie selektywnych inhibitorów odpowiednio dla COX-1 (SC-560) i dla COX-2 (rofekoksyb) zahamowało, chociaż w znacznie mniejszym stopniu, efekty działania badanych peptydów i towarzyszący temu procesowi wzrost przepływu krwi, jak i nasilenie gojenia. Gdy zwierzętom z wymienionych grup badawczych podano dimetylowe analogi PGE₂ uzyskano efekt odwrócenia hamującego działania inhibitorów COX. Powyższe rezultaty sugerują, że

PG zależne od aktywności zarówno COX-1 jak i COX-2 są odpowiedzialne za pozytywny wpływ peptydów takich, jak grelina, OXA i obestatyna na proces gojenia wrzodów błony śluzowej żołądka i wzrost przekrwienia w mikrokrażeniu żołądkowym. Fakt, że blokery COX-1 i COX-2 zwalniają dynamikę gojenia oraz dodatkowo osłabiają udział w tym procesie badanych peptydów sugeruje, że endogenne PG mogą być pierwotnym mediatorem związanym z mechanizmami gojenia indukowanymi przez grelinę, OXA i obestatynę. Niewykluczone, że działanie reparacyjne peptydów kontrolujących przyjmowanie pokarmu jest związane również z aktywacją syntazy tlenku azotu (NOS), gdyż nasze wcześniejsze prace wykazały, że NO uczestniczy w reakcjach obronnych i odpowiedzialnych za gojenie w obrębie błony śluzowej żołądka. Rezultaty wykonanych doświadczeń wskazują na to, że L-NNA nieselektywny bloker szlaku cNOS/iNOS-NO opóźnia gojenie nawet w obecności greliny, OXA, jak i obestatyny oraz zapobiega przekrwieniu wywołanemu przez te substancje. Dodatkowo w biopsjach pobranych z błony śluzowej pochodzącej z otoczenia wrzodów stwierdzono wzrost ekspresji genowej prozapalnych cytokin takich jak: IL-1 β i TNF- α (*tumor necrosis factor- α*) w porównaniu z grupą kontrolną, co wynikało prawdopodobnie z niedokrwienia błony śluzowej żołądka w wyniku powstawania wrzodów wywołanych działaniem kwasu octowego. Dlatego zasadnym jest stwierdzenie, że prozapalne cytokiny mogą brać udział w powstawaniu i pogłębianiu się rozległości lokalnych zmian nekrotycznych prowadzących do opóźnienia procesu gojenia się tych wrzodów. Grelina w znaczący sposób obniżyła ekspresję genową TNF- α i IL-1 β w obrzeżu wrzodu wskazując na charakter przeciwzapalny tego hormonu, co jak wspomniano wcześniej może być istotnym zjawiskiem wyjaśniającym udział greliny w procesach odpowiedzialnych za aktywację gojenia i gastroprotekcji. Obestatyna, podobnie jak grelina, aktywizuje procesy odnowy błony śluzowej żołądka. Podana razem z greliną nie tylko nie zmieniła efektów jej działania, ale także nie obniżyła jej poziomu w osoczu krwi. Te obserwacje są dodatkowo interesujące z powodu faktu, że obestatyna traktowana jest jako fizjologiczny antagonistą greliny w zakresie kontroli przyjmowania pokarmu.

W pracach:

Szlachcic A, Surmiak M, Majka J, Brzozowski T. Nesfatyna1 - nowy hormon uczestniczący w kontroli przyjmowania pokarmu oraz w mechanizmach uszkodzenia i ochrony błony śluzowej żołądka. (Nesfatin-1: a new hormone in the

control of food intake and the mechanism of damage and protection of gastric mucosa) (Prz Gastroenterol 2012, 7, 6, 339 - 350),

Szlachcic A, Śliwowski Z, Krzysiek-Mączka G, Majka J, Surmiak M, Pajdo R, Drozdowicz D, Konturek SJ, Brzozowski T. New satiety hormone nesfatin-1 protects gastric mucosa against stress-induced injury: Mechanistic roles of prostaglandins, nitric oxide, sensory nerves and vanilloid receptors (Peptides 2013, 49 C, 9 - 20),

przedstawiono rezultaty doświadczeń, w których wykorzystując model stresowych uszkodzeń błony śluzowej żołądka badano własności nesfatyny1, nowo odkrytego hormonu kontrolującego przyjmowanie pokarmu. Nesfatyna1 jest 82-aminokwasowym peptydem powstałym w wyniku potranslacyjnej hydrolizy N-końcowego fragmentu białka *nucleobindin2* (NUCB2). Ekspresję genową peptydowego układu NUCB2/nesfatyna1 zaobserwowano w przewodzie pokarmowym gryzoni, zwłaszcza w błonie śluzowej szczurzego żołądka, szczególnie w bliskiej lokalizacji komórek neuroendokrynych części trzonowej odpowiedzialnych m.in. za uwalnianie greliny. Pierwotnie wykryto, że NUCB2 i nesfatyna1 podawane do komór bocznych mózgu hamują przyjmowanie pokarmu w fazie nocnej u szczurów i efekt ten jest połączony ze zmniejszeniem masy ciała tych zwierząt, co sugeruje, że nesfatyna1 jest peptydem anoreksygenicznym, hamującym apetyt. Obecnie wiadomo, że zakres działania nesfatyny1 jest znacznie szerszy. Okazało się, że podobnie jak w przypadku innych hormonów pobudzających apetyt (np. greliny) czy hamujących apetyt (np. leptyny), nesfatyna1 odznacza się właściwościami gastroprotekcijnymi i chroni błonę śluzową żołądka przed uszkodzeniami indukowanymi przez czynniki korozyjne oraz mikrokrwawieniami wywoływanymi przez stres. W ten gastroprotekcynny mechanizm działania nesfatyny1 zaangażowane są endogenne prostaglandyny uwalniane na drodze ekspresji i aktywacji COX-1 i COX-2, oraz NO, co wynika z otrzymanych rezultatów. Podanie nesfatyny1 wspólnie z selektywnymi lub z nieselektywnymi blokerami COX zwierzętom narażonym na uszkadzające działanie stresu zmniejszyło przepływ krwi przez błonę śluzową żołądka oraz nasiliło jej uszkodzenia w porównaniu z grupą badaną, w której zastosowano jedynie nesfatynę1. Ochronne działanie nesfatyny1 zostało przywrócone, jeżeli podano ten hormon w warunkach blokady COX-1 i COX-2 razem z egzogenną PGE₂. Podanie L-NNA, nieselektywnego blokera syntazy NO, razem z nesfatyną1 zwiększyło skutki uszkadzającego działania stresu względem

błony śluzowej żołądka. Wynika z tego, że L-NNA zmniejsza gastroochronne działanie nesfatyny1. Jednakże gdy nesfatynę1 podano w kombinacji z L-argininą będącą substratem dla NOS oraz z L-NNA stwierdzono odwrócenie hamującego działania blokera NOS. Zauważyłam wzrost śluzówkowego przepływu krwi oraz spadek powierzchni uszkodzeń. Ponadto poziom NO w soku żołądkowym był najwyższy w grupie, w której podano nesfatynę1 i L-argininę. Dodatkowo egzogenna nesfatyna1 podana przed zadziałaniem czynnika stresowego wywołała wzrost ekspresji mRNA dla cNOS oraz widoczny spadek ekspresji mRNA dla iNOS. Wykazałam również, że nesfatyna1 jest związana z aferentnymi włóknami czuciowymi uwalniającymi ze swoich zakończeń CGRP. Funkcjonalna blokada tych włókien przez podanie neurotoksycznej dawki kapsaicyny w statystycznie znamiennej sposób zmniejszyła efekt ochronnego działania nesfatyny1. Podobne rezultaty uzyskano po zablokowaniu receptorów wanilloidowych przez kapsazepiną. Ponadto wykonując badania molekularne zaobserwowałam wzrost ekspresji genowej NUBC2/nesfatyny1 oraz spadek ekspresji genowej prozapalnych cytokin IL-1 β i TNF- α w błonie śluzowej żołądka narażonej na uszkodzające działanie stresu.

Rezultaty przedstawione w pracy: **Szlachcic A, Majka J, Strzałka M, Szmyd J, Pajdo R, Ptak-Belowska A, Kwiecień S, Brzozowski T. Experimental healing of preexisting gastric ulcers induced by hormones controlling food intake ghrelin, orexin-A, nesfatin-1 is impaired under diabetic conditions. A key to understand the diabetic gastropathy? (J Physiol Pharmacol 2013, 64, 5, 625 – 637)** sugerują, że nesfatyna1 podobnie, jak grelina i OXA, przyspiesza dynamikę gojenia wrzodów octowych, co wyraża się spadkiem powierzchni owrzodzeń i wzrostem przepływu krwi w obrzeżach niszy wrzodowej. Zniszczenie aferentnych włókien czuciowych kapsaicyną lub zablokowanie receptorów wanilloidowych kapsazepiną w statystycznie znamiennej sposób ograniczyło skutki działania nie tylko greliny, OXA, jak również nesfatyny1. Podobne efekty uzyskano stosując kombinację tych peptydów z blokerem syntazy NO. Powyższe wyniki wskazują, że nesfatyna1 podobnie, jak wcześniej badane peptydy kontrolujące przyjmowanie pokarmu na drodze wieloczynnikowych interakcji, uczestniczy w mechanizmach gastroprotekcyjnych oraz w procesie gojenia błony śluzowej żołądka uszkodzonej działaniem ulcerogennych czynników.

3. Kontynuacją tematu związanego z udziałem peptydów głodu i sytości w procesach ochronnych i naprawczych błony śluzowej żołądka są badania, w których

obserwowałam wpływ peptydów oreksygenicznych i anoreksygenicznych na dynamikę gojenia wrzodów żołądka u zwierząt z cukrzycą wywołaną streptozotocyną (STZ). Własności obronne i regeneracyjne błony śluzowej żołądka zależą między innymi od fizjologicznego poziomu insuliny, gdyż w warunkach cukrzycy stwierdza się wzrost podatności śluzówki żołądka na działanie czynników ulcerogennych oraz spadek tempa procesów regeneracyjnych (**Konturek PC, Brzozowski T, Burnat G, Szlachcic A, Kozieł J, Kwiecień S, Konturek SJ, Harsch IA. Gastric ulcer healing and stress-lesion preventive properties of pioglitazone are attenuated in diabetic rats. J Physiol Pharmacol 2010, 61(4), 429 - 436**). Patomechanizm tego zjawiska związany jest z obniżeniem aktywności szlaków antyoksydacyjnych błony śluzowej, zahamowaniem produkcji czynników angiogenetycznych takich, jak bFGF (*basic fibroblast growth factor*) w błonie śluzowej żołądka, spadkiem poziomu HCO_3^- w wydzielinie śluzowej oraz dysfunkcją aferentnych włókien czuciowych wrażliwych na kapsaicynę. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono u zwierząt z cukrzycą zwolnienie gojenia przewlekłych wrzodów oraz wzrost podatności błony śluzowej żołądka na ulcerogenne działanie stresu, co korelowało ze znaczącym spadkiem żołądkowego przepływu krwi oraz wzrostem ekspresji genowej prozapalnych cytokin (IL-1 β i TNF- α) w błonie śluzowej żołądka. Podanie zwierzętom bez cukrzycy pioglitazonu, który ma działanie antydiabetyczne, gdyż zmniejsza oporność na działanie insuliny komórek tłuszczowych i mięśniowych poprzez aktywację receptorów PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*), wywołało przyspieszenie gojenia przewlekłych wrzodów żołądka oraz osłabiło uszkadzające działanie stresu. Jakkolwiek w warunkach cukrzycy aktywacja dynamiki gojenia przez pioglitazon była zdecydowanie słabsza. Mechanizm działania pioglitazonu jest prawdopodobnie związany z pobudzeniem syntezy NO, gdyż podanie inhibitora syntazy NO, związku L-NNA znosi jego protekcyjne działanie. Ponadto interesujący wydaje się fakt, że pod wpływem pioglitazonu dochodzi do spadku ekspresji COX-2, a przecież wiadomo, że enzym ten zapewnia obecność prostaglandyn w uszkodzonej śluzówce. Pomimo tego procesy reparacyjne są aktywowane przez pioglitazon, a spadek ekspresji mRNA COX-2 prawdopodobnie jest zjawiskiem wtórnym spowodowanym hamowaniem uwalniania prozapalnych cytokin pobudzających COX-2. Poza tym pioglitazon u szczurów bez cukrzycy nasilił produkcję PECAM-1 (*platelet endothelial cell adhesion molecule-1*), uważanego za istotny wskaźnik angiogenezy, co sugeruje udział agonisty PPAR γ w tym procesie. Stwierdziłam także,

że pioglitazon zmniejsza ekspresję mRNA dla HIF-1 α (*hypoxia inducible factor-1 α*), z czego wynika sugestia, że pioglitazon zapobiega powstawaniu czynników wywołujących hipoksję, dzięki czemu tlen i substraty odżywcze są dostarczane tkankom. W związku z tym, że peptydy głodu i sytości wykazują własności gastroprotekcyjne oraz uczestniczą w aktywacji gojenia przewlekłych wrzodów żołądka przeprowadziłam doświadczenia, których celem była ocena ich potencjału ochronnego w warunkach cukrzycy (**Szlachcic A, Majka J, Strzałka M, Szmyd J, Pajdo R, Ptak-Belowska A, Kwiecień S, Brzozowski T. Experimental healing of preexisting gastric ulcers induced by hormones controlling food intake ghrelin, orexin-A, nesfatin-1 is impaired under diabetic conditions. A key to understand the diabetic gastropathy? J Physiol Pharmacol 2013, 64, 5, 625 - 637**). Podanie nesfatyny1 w dawce o udokumentowanym działaniu regeneracyjnym w stosunku do śluzówki żołądka spowodowało wzrost tempa procesów reparacyjnych u zwierząt z cukrzycą, gdyż spadła powierzchnia owrzodzeń z równoczesnym wzrostem żołądkowego przepływu krwi. Podobnie w przypadku OXA stwierdzono wzrost dynamiki procesu gojenia pomimo podania zwierzętom z doświadczalnie wywołaną cukrzycą antagonisty receptorów oreksyny A SB-334867. Aczkolwiek w warunkach cukrzycy zarówno nesfatyna1 jak i oreksyna A posiadają znacznie słabszy wpływ na proces gojenia się wrzodów w porównaniu do grupy kontrolnej bez cukrzycy. Prawdopodobnie za zmniejszenie efektywności działania tych peptydów w czasie cukrzycy odpowiada spadek przepływu krwi przez błonę śluzową żołądka wynikający z nadekspresji mRNA dla prozapalnych czynników takich, jak HIF-1 α , IL-1 β , TNF- α czy iNOS. Ponadto w warunkach cukrzycy zaobserwowano zjawisko obniżonej ekspresji mRNA dla dysmutazy ponadtlenkowej (SOD, *superoxide dismutase*) posiadającej własności antyoksydacyjne. SOD katalizuje dysmutację anionorodnika nadtlenkowego do tlenu oraz nadtlenu wodoru. Podanie nesfatyny1, czy OXA powodowało wzrost mRNA dla SOD. To sugeruje udział tych peptydów w hamowaniu procesu rodnikogenezy poprzez pobudzanie enzymu SOD w czasie stanu zapalnego, wywołanego działaniem czynników uszkodzających w warunkach doświadczalnej cukrzycy.

Podsumowanie i wnioski:

Rezultaty badań zawarte w cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe sugerują nowe własności peptydów kontrolujących przyjmowanie pokarmu. Dzięki nim rozszerzono wiedzę na temat roli leptyny, greliny, OXA, obestatyny, nesfatyny1 w mechanizmach

odpowiedzialnych za utrzymanie integralności błony śluzowej żołądka oraz w procesach gojenia, jak również w regulacji aktywności wydzielniczej żołądka i trzustki. Podsumowując uzyskane wyniki można stwierdzić:

- A. Peptydy kontrolujące przyjmowanie pokarmu posiadają zdolność regulowania wydzielania żołądkowego i trzustkowego. Leptyna hamuje pobudzone wydzielanie trzustkowe w warunkach *in vivo*, jak również działając bezpośrednio na izolowane pęcherzyki trzustkowe. Nesfatyna1 podobnie, jak leptyna hamuje wydzielanie żołądkowego kwasu solnego i pepsyn.
- B. Peptydy anoreksygeniczne (leptyna, nesfatyna1) i oreksygeniczne (grelina, OXA i obestatyna) posiadają własności gastroprotecyjne, jak również nasilają dynamikę gojenia wrzodów żołądka. Mechanizm ich działania polega na interakcji z innymi czynnikami chroniącymi błonę śluzową żołądka przed uszkodzeniami. Przede wszystkim hormony te współdziałają w tym zakresie z endogennymi prostaglandynami i tlenkiem azotu oraz z aferentnymi włóknami czuciowymi uwalniającymi neuromediator, taki jak CGRP. Ponadto zarówno grelina, jak i nesfatyna1 mają własności antyoksydacyjne i przeciwzapalne, dowodem czego jest wzrost ekspresji SOD i spadek ekspresji genowej prozapalnych cytokin IL-1 β i TNF- α w błonie śluzowej żołądka pod wpływem działania tych hormonów. Nesaftyna1 i OXA zachowują swoje własności regeneracyjne nawet w stanie zwiększonej podatności błony śluzowej żołądka na działanie czynników uszkadzających np. w czasie cukrzycy, która wywołuje gastropatię cukrzycową.

Badania nad udziałem peptydów głodu i sytości w procesach ochronnych i naprawczych zachodzących w błonie śluzowej żołądka pozwalają lepiej zrozumieć patomechanizm choroby wrzodowej żołądka. Ponadto uzyskane rezultaty poszerzyły zakres informacji dotyczących udziału peptydów anoreksygenicznych i oreksygenicznych w fizjologii i patofizjologii układu trawiennego.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych.

Tematyka moich prac badawczych obejmuje trzy podstawowe zagadnienia:

1. Mechanizm działania czynników regulujących aktywność zewnątrzwydzielniczą trzustki w warunkach podstawowych i pobudzanych oraz ich udział w patogenezie stanu zapalnego wywołanego hiperstymulacją ceruleiną.
2. Charakterystyka czynników gastroprotecyjnych oraz ich udział w procesach obronnych i regeneracyjnych błony śluzowej żołądka.

3. Pozazołatkowe następstwa infekcji *Helicobacter pylori*.

Ad. 1. Badania nad egzokrynną aktywnością trzustki przeprowadziłam zarówno w warunkach *in vivo* na zwierzętach zaopatrzonych w przetokę trzustkową, oraz w warunkach *in vitro* na izolowanych pęcherzykach trzustkowych. Uzyskane wyniki wskazują, że tlenek azotu (NO), aferentne włókna czuciowe wrażliwe na kapsaicynę oraz uwalniane z ich zakończeń neuromediatory, takie jak peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene related peptide*) są niewątpliwie niezwykle istotnymi czynnikami kontrolującymi wydzielanie soku trzustkowego oraz uczestniczą w mechanizmach chroniących trzustkę przed uszkadzającym działaniem dużych dawek ceruleiny. Zaobserwowałam, że podanie blokera syntazy NO (NOS), L-NNA szczurom z przetokami trzustkowymi spowodowało spadek podstawowego wydzielania trzustkowego, jak również pobudzanego przez cholecystokininę, zwrotną infuzję soku trzustkowego i pokarm. Efekt hamującego działanie L-NNA został częściowo zniesiony przez równoczesne podanie L-argininy będącej substratem NOS. W czasie doświadczeń z izolowanymi pęcherzykami trzustkowymi nie stwierdzono zmian w ich aktywności wydzielniczej. W związku z tym udział NO w kontroli wydzielania trzustki ma charakter pośredni najprawdopodobniej poprzez zmiany trzustkowego przepływu krwi. Ponadto stwierdziłam, że zahamowanie aktywności NOS nasila uszkodzenia trzustki w trakcie stanu zapalnego wywołanego hiperstymulacją ceruleinową oraz, że stopień uszkodzenia trzustki koreluje z wielkością przepływu krwi (**Int J Pancreatol 1994, J Physiol Pharmacol 2003**).

Kolejnym czynnikiem biorącym udział w regulacji wydzielania trzustkowego są aferentne włókna czuciowe wrażliwe na kapsaicynę. Dowodem tego są uzyskane wyniki badań, w trakcie których stwierdziłam, że wydzielanie enzymów trzustkowych pobudzone pokarmem lub zwrotną infuzją soku trzustkowego ulega zahamowaniu po zniszczeniu włókien czuciowych neurotoksyczną dawką kapsaicyny, przy czym wydzielanie w warunkach podstawowych pozostaje bez zmian. Podanie CGRP lub małych dawek kapsaicyny do dwunastnicy wywołało spadek wydzielania podstawowego w warunkach *in vivo*. W badaniach *in vitro* dodanie kapsaicyny do zawiesiny zawierającej izolowane pęcherzyki trzustkowe nie spowodowało zmian w ich aktywności wydzielniczej, ale gdy kapsaicyna została dodana w niskich stężeniach do zawiesiny zawierającej zraziki trzustkowe posiadające unerwienie, stwierdzono wzrost wydzielania enzymów trzustkowych. Zastosowanie CGRP, neuromediatora uwalnianego z zakończeń włókien czuciowych, zwiększyło wydzielanie enzymów przez izolowane pęcherzyki, zarówno w warunkach

podstawowych, jak i pobudzanych. Zaobserwowałam, że aktywność aferentnych włókien czuciowych ma także wpływ na dynamikę procesu zapalnego wywołanego ceruleiną. Pobudzenie włókien czuciowych małymi dawkami kapsaicyny skutkowało zmniejszeniem stopnia uszkodzeń trzustki w przebiegu stanu zapalnego, gdyż zarówno waga trzustki, zawartość w niej białka oraz poziom amylazy w osoczu krwi była mniejsza w porównaniu z grupą kontrolną, która nie otrzymała kapsaicyny. Ponadto wzrósł przepływ krwi przez trzustkę oraz synteza DNA. Zniszczenie aferentnych włókien czuciowych neurotoksyczną dawką kapsaicyny, a następnie wywołanie stanu zapalnego podaniem ceruleiny skutkowało znacznie większymi uszkodzeniami w porównaniu z grupą badawczą, w której włókna czuciowe były zachowane (**J Physiol Pharmacol 1997, Int J Pancreatol 1997, J Physiol Pharmacol 2003**).

Podsumowując uzyskane wyniki mogę stwierdzić, że zarówno NO, jak i aferentne włókna czuciowe odgrywają istotną rolę w regulacji wydzielania trzustki, przynajmniej w części, poprzez wzrost przepływu krwi. Ponadto uczestniczą w mechanizmach chroniących trzustkę przed uszkodzeniami, głównie dzięki zwiększaniu zaopatrzenia trzustki w substraty odżywcze i aktywacji proliferacji komórek.

Kontynuacją tematu związanego z regulacją aktywności trzustki są wyniki przedstawione w zasadniczym osiągnięciu naukowym, które wskazują na udział w regulacji aktywności trzustkowej, także hormonów kontrolujących przyjmowanie pokarmu.

Ad. 2. Następnym tematem, którym zajmowałam się w moich badaniach jest mechanizm działania czynników odpowiedzialnych za utrzymanie integralności błony śluzowej żołądka oraz biorących udział w procesie gojenia powstałych owrzodzeń. Doświadczenia zostały przeprowadzone z wykorzystaniem różnych modeli ostrych uszkodzeń błony śluzowej żołądka oraz modelu przewlekłych wrzodów wywołanych stężonym kwasem octowym. Czynniki wzrostu, takie jak EGF (*epidermal growth factor*) i FGF (*fibroblast growth factor*) wykazują nasiloną aktywność mitogenną stwierdzoną w różnych tkankach, między innymi w przewodzie pokarmowym. W związku z tym przeprowadziłam doświadczenia, których celem było określenie udziału tych czynników w procesach ochronnych i regeneracyjnych zachodzących w błonie śluzowej żołądka. Stwierdziłam, że bFGF (*basic fibroblast growth factor*) w dawkozależny sposób nasila dynamikę gojenia wrzodów żołądka wywołanych stężonym kwasem octowym. Działanie bFGF wydaje się być związane z aktywacją zjawiska angiogenezy i proliferacji komórkowej w obrzeżach wrzodu. Ponadto zaobserwowałam, że bFGF zwiększa efektywność działania sukralfatu, preparatu o własnościach ochronnych

względem błony śluzowej żołądka (**Gut 1993**). Rezultaty uzyskane z doświadczeń, w których czynnikiem ulcerogennym był stres wynikający z oziębienia i unieruchomienia wskazują, że w mechanizmie gastroprotekcijnego działania EGF uczestniczą poliaminy. Usunięcie ślinianek, głównego źródła EGF, skutkowało zmniejszeniem gastroprotekcijnego działania poliamin (sperminy i putrescyny), podobnie jak podanie DFMO (*alfa-difluorometylornityny*), preparatu hamującego aktywność dekarboksylazy ornitynowej, będącej kluczowym enzymem biosyntezy poliamin. W obu przypadkach wystąpił spadek syntezy DNA w błonie śluzowej żołądka i zwolnienie tempa gojenia owrzodzeń. Powyższe obserwacje korelowały ze zmianami wartości żołądkowego przepływu krwi. Podanie EGF lub sperminy wywołało pobudzenie gojenia wrzodów stresowych oraz wzrost przepływu krwi zarówno u szczurów z zachowanymi śliniankami, jak i z usuniętymi. Zastosowanie EGF lub sperminy razem z DFMO wyzwoliło osłabienie efektu działania EGF pozostając bez wpływu na efekty wywołane przez poliaminę (**J Clin Gastroenterol 1998**). Ponadto stwierdziłam, że czynniki wzrostu, przede wszystkim EGF, są odpowiedzialne za ochronę błony śluzowej żołądka i jamy ustnej przed uszkadzającym działaniem testosteronu. Szereg badań wykonanych na szczurach z zachowanymi jądrami i pozbawionych jąder wskazuje na hamujący wpływ testosteronu na aktywność procesu gojenia owrzodzeń żołądka i jamy ustnej. Testosteron endogenny oraz podany egzogennie zmniejszał przepływ krwi w obrzeżach wrzodów oraz wywoływał wzrost stężenia prozapalnych cytokin w osoczu krwi (IL-1 β , TNF- α). Spadek poziomu naturalnego EGF w wyniku usunięcia ślinianek skutkowało nasileniem uszkadzającego działania testosteronu. Podanie EGF odwracało ten efekt (**J Physiol Pharmacol 2004, Przew Lek 2004, Inflammopharmacol 2008**).

Z przeprowadzonych badań wynika, że zarówno EGF, jak i poliaminy działają ochronnie względem błony śluzowej żołądka oraz, że współdziałają pomiędzy sobą w tym zakresie.

Kolejne prace badawcze poświęciłam wyjaśnieniu roli NO, prostaglandyn (PG) oraz aferentnych włókien czuciowych w procesach ochronnych i regeneracyjnych błony śluzowej żołądka narażonej na działanie różnorodnych czynników uszkadzających. Uzyskane wyniki wskazują, że za gastroprotekcyjne własności sukralfatu i leków zobojętniających zawierających aluminium odpowiedzialna jest lokalna produkcja NO oraz wynikające z tego zmiany w mikrokrażeniu (**Eur J Pharmacol 1992, J Clin Gastroenterol 1993, Dig Dis Sci 1994**). Podobnie można wyjaśnić ochronne działanie kapsaicyny i papaweryny względem błony śluzowej żołądka. Podanie blokera syntazy NO, L-NNA ograniczyło gastroprotekcyjne i przekrwienne efekty kapsaicyny i papaweryny. Podobnie jak zastosowanie indometacyny, nieselektywnego blokera cyklooksygenaz (COX) (**Digestion 1993**). Wynika z tego, że nie

tylko NO, ale również PG uczestniczą w ochronnym mechanizmie działania kapsaicyny i papaweryny. Dalsze badania dotyczące udziału NO w utrzymaniu integralności błony śluzowej żołądka sugerują, że ADMA (*asymmetric dimethylarginine*), endogenny inhibitor syntazy NO, prawdopodobnie uczestniczy w patogenezie uszkodzeń błony śluzowej żołądka oraz w reakcji zapalnej wywołanej infekcją *Helicobacter pylori*, poprzez zahamowanie syntezy NO, a także spadek żołądkowego przepływu krwi, działanie prozapalne oraz aktywujące apoptozę (**Curr Pharm Des 2013**).

W wieloczynnikowym mechanizmie gastroprotekcji niezwykle istotną rolę odgrywiają endogenne prostaglandyny (PG). Wiadomo, że zahamowanie syntezy PG skutkuje wzrostem podatności błony śluzowej żołądka na działanie różnorodnych czynników ulcerogennych. Jedną z prac badawczych poświęconą jest roli lipoksyn powstających w wyniku działania aspiryny, która wywołuje acetylację COX-2. W wyniku przemian kwasu arachidonowego, w których uczestniczy acetylowana forma COX-2 powstają lipoksyny (ATL, *aspirin-triggered lipoxin*), związki o własnościach gastroprotekcyjnych i przeciwzapalnych. Zahamowanie aktywności COX-2 poprzez podanie selektywnych blokerów tego enzymu (rofekoksyb) spowodowało spadek produkcji ATL, co skutkowało zmniejszeniem tolerancji błony śluzowej żołądka na uszkodzające działanie aspiryny (**Curr Pharm Des 2011**).

Obok PG i NO w procesach gastroprotekcyjnych uczestniczą także aferentne włókna czuciowe wrażliwe na kapsaicynę. Małe dawki kapsaicyny podanej dożołądkowo wykazują działanie ochronne względem błony śluzowej żołądka narażonej na uszkodzające działanie etanolu, aspiryny, stresu. Kapsaicyna spowodowała wzrost przepływu krwi, oraz spadek wydzielania żołądkowego (**Digestion 1996**). Uzyskane efekty ochronne i naczyniowe, przynajmniej w części, były związane z syntezą PG i NO, gdyż inhibitory enzymów szlaku ich biosyntezy znosiły uzyskane efekty.

Obecnie przedmiotem moich zainteresowań jest rola układu renina-angiotensyna w gastroprotekcji. Otrzymane rezultaty wskazują, że aktywne metabolity, takie jak angiotensyna (1-7), powstające w błonie śluzowej żołądka w wyniku konwersji angiotensyny II biorą udział w mechanizmach ochronnych poprzez efekt naczyniorozszerzający i związane z działaniem tego metabolitu przekrwienie w błonie śluzowej (**Front Gastrointest Res 2012**).

Wyniki badań przedstawione w osiągnięciu naukowym są kontynuacją tematu poświęconemu gastroprotekcji, gdyż charakteryzują własności obronne i regeneracyjne względem błony śluzowej hormonów kontrolujących przyjmowanie pokarmu.

Ad. 3. W związku z tym, że posiadam specjalizację z dermatologii zainteresowałam mnie udział infekcji *Helicobacter pylori* (*Hp*), obecnie postrzeganej, jako główny czynnik sprawczy chorób żołądka, w patogenezie zmian skóry. Wiadomo, że w trądziku różowatym bardzo często występują dolegliwości gastryczne, między innymi wrzody trawienne. W związku z tym, że *Hp* odgrywa kluczową rolę w patomechanizmie zapalenia błony śluzowej żołądka, wrzodów żołądka przeprowadziłam badania, których celem było wyjaśnienie ewentualnego związku pomiędzy *Hp*, a obrazem klinicznym trądzika różowatego. Stwierdziłam, że eradykacja *Hp* poprzez zastosowanie terapii antybiotykowej prowadzi do spadku nasilenia dolegliwości skórnych i równoczesnego zmniejszenia dolegliwości gastrycznych (**J Physiol Pharmacol 1999**). Brak poprawy stanu klinicznego skóry po eradykacji *Hp* z żołądka może wynikać z dalszej obecności bakterii w jamie ustnej. Uzyskane wyniki sugerują, że obecność *Hp* w żołądku lub jamie ustnej można traktować jako jeden z czynników etiologicznych trądzika różowatego, przy czym mediatorami jego działania są powstające cytotoksyny i cytokiny (**J Eur Acad Dermatol Venereol 2002, Med Dyp 2006**).

Aleksandra Alędzić