

**Załącznik nr 2A**  
do Wniosku z dn. 17.08.2018  
o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

# **AUTOREFERAT**

**do Wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego**

**dr n. biol. Agnieszka Irena Mazur- Biały**

Wydział Nauk o Zdrowiu  
Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum w Krakowie

Kraków, sierpień 2018 rok

## **1. Imię i Nazwisko:** Agnieszka Irena Mazur-Biały

## **2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej**

**2.1. Magister biologii:** tytuł został mi nadany w dn. 7.06.2004 r. przez Wydział Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie po obronie pracy magisterskiej pt. „Wpływ neonatalnego uszkodzenia mózgu na przebieg epilepsji u szczurów”. Pracę przygotowywałam w Zakładzie Neuroanatomii pod kierunkiem prof. dr hab. Krzysztofa Janeczko. Pracę obroniłam z wyróżnieniem.

**2.2. Magister fizjoterapii:** tytuł został mi nadany w dn. 08.06.2005 r. przez Wydział Rehabilitacji Ruchowej Akademii Wychowania Fizycznego im. Bronisława Czecha w Krakowie po obronie pracy magisterskiej pt. „Wpływ wysiłku fizycznego na przebieg epilepsji u szczurów” przygotowywanej na Wydziale Rehabilitacji Ruchowej AWF przy współpracy z Zakładem Neuroanatomii Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi UJ. Promotorem pracy był prof. dr hab. Jerzy Jaśkiewicz. Pracę obroniłam z wyróżnieniem.

**2.3. Doktor nauk biologicznych:** stopień został mi nadany w dn. 21.06.2011 r. przez Radę Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie na podstawie obrony rozprawy doktorskiej pt. „Wpływ ryboflawiny na komórki immunokompetentne – badania porównawcze” przygotowywanej w Zakładzie Immunobiologii Ewolucyjnej. Promotorem rozprawy była prof. dr hab. Barbara Płytycz. Pracę obroniłam z wyróżnieniem.

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

**3.1.** Asystent w Zakładzie Ergonomii i Fizjologii Wysiłku Fizycznego, Instytut Fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum w Krakowie w okresie 14.02.2011 r. - 30.09.2014 r.

**3.2.** Adiunkt w Zakładzie Ergonomii i Fizjologii Wysiłku Fizycznego, Instytut Fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum w Krakowie od 1.10.2014 r. – nadal.

**4. Wskazanie osiągnięcia\* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.)**

**4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego:**

**Adipomiokina Iryzyna jako endogenny czynnik przeciwzapalny i antyoksydacyjny**

**4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego (autor/autorzy, rok wydania, tytuł publikacji, nazwa wydawnictwa):**

Impact factor (IF) podano wg Journal Citation Reports (JCR) zgodnie z rokiem opublikowania pracy, punkty MNiSW wg wykazu czasopism naukowych MNiSW (lista A) opublikowanego w dn. 09.12.2016 r.; liczbę cytacji podano wg Web of Science (z dnia 17.08.2018 r.).

**4.2.1. Mazur-Bialy A.** Bilski J., Wojcik D., Brzozowski B., Surmiak M., Hubalewska-Mazgaj M., Chmura A., Magierowski M., Magierowska K., Mach T., Brzozowski T. (2017) Beneficial effect of voluntary exercise on experimental colitis in mice fed a high fat diet. Role of irisin, adiponectin and proinflammatory biomarkers. *Nutrients*, 9(4): 410. Doi:10.3390/nu9040410.

IF: 4.196  
punkty MNiSW: 35  
liczba cytacji: 7, bez autocytacji: 5

**4.2.2. Mazur-Bialy A. I.** (2017) Irisin acts as a regulator of macrophages host defense. *Life Sciences*, 176: 21-25. Doi: 10.1016/j.lfs.2017.03.011.

IF: 3.234  
punkty MNiSW: 25  
liczba cytacji: 6, bez autocytacji: 3

**4.2.3. Mazur-Bialy A. I.** Pocheć E., Zarawski M. (2017) Anti-Inflammatory Properties of Irisin, Mediator of Physical Activity, Are Connected with TLR4/MyD88 Signaling Pathway Activation. *International Journal of Molecular Science*, 18(4): 701. Doi:10.3390/ijms18040701.

IF: 3.678  
punkty MNiSW: 30  
liczba cytacji: 9, bez autocytacji: 7

**4.2.4. Mazur-Biały A. I.,** Bilski J., Pocheć E., Brzozowski T. (2017) New insight into the direct anti-inflammatory activity of a myokine irisin against proinflammatory activation of adipocytes. Implication for exercise in obesity. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 68(2): 243-251.

IF: 2.478  
punkty MNiSW: 25  
liczba cytacji: 5, bez autocytacji: 4

**4.2.5. Mazur-Biały A.I.,** Kozłowska K., Pocheć E., Bilski J., Brzozowski T. (2018) Miokine Irisin-induced protection against oxidative stress in vitro. Involvement of heme oxygenase-1 and antioxidating enzymes superoxide dismutase-2 and glutathione peroxidase. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 69(1): 117-125.

IF: 2.478  
punkty MNiSW: 25  
liczba cytacji: 0, bez autocytacji: 0

Sumaryczny IF prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego: **16.073**

Sumaryczna liczba punktów MNiSW: **140**

Liczba cytowań: **27**; w tym bez autocytowań: **19**

Głównym źródłem finansowania badań wchodzących w skład osiągnięcia naukowego był projekt przyznany w ramach dotacji celowej UJ CM (K/DSC/002108).

### **4.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.**

Iryzyna jest odkrytą w 2012 roku adipomiokiną, powstającą w wyniku proteolitycznego odcięcia zewnątrzkomórkowego fragmentu domeny fibronektyny III (FNDC5). Proces ten jest regulowany przez PPAR- $\gamma$  koaktywator 1 alfa (PGC1- $\alpha$ ) [1]. Badania ostatnich lat pokazują, że iryzynę cechuje szerokie spektrum działania, a jej osoczowy poziom może stanowić czynnik predykcyjny dla takich chorób jak cukrzyca typu 2 [2], przewlekłe choroby nerek [3], rak piersi [4], zespół policystycznych jajników [5] czy sarkopenia [6]. Liczne doniesienia wskazują również na korzystny, protekcyjny efekt zwiększonego poziomu iryzyny w przypadku otyłości, oporności insulinowej czy chorób metabolicznych [7-9]. Moje badania nad działaniem irizyny rozpoczęłam w 2014 roku dzięki finansowaniu przyznanemu w ramach dotacji celowej UJ CM (K/DSC/002108) na realizację projektu własnego pt. „Irisina jako potencjalny czynnik hamujący

rozwój umiarkowanego zapalenia towarzyszącego otyłości – badania *in vitro* w układzie adipocyt-makrofag”. Nie prowadzono jeszcze wówczas badań mających na celu weryfikację wpływu iryzyny na przebieg reakcji zapalnej czy funkcjonowanie immunocytów. Wiadomo jednak było, że poziom iryzyny niejednokrotnie negatywnie koreluje z poziomem markerów zapalnych, co mogło sugerować jej udział w regulacji przeciwzapalnej [10,11]. Badania stanowiące podstawę prezentowanego osiągnięcia naukowego powstały w znacznej części jako efekt powyższego projektu oraz współpracy z Katedrą Fizjologii, Wydziału Lekarskiego UJ CM. **Celem badań stanowiących prezentowane osiągnięcie naukowe była weryfikacja czy adipomiokina iryzyna jest endogennym czynnikiem immunomodulacyjnym.** W szczególności chciałam zweryfikować hipotezę zakładającą, iż iryzyna jest czynnikiem immunomodulującym o potencjalnie przeciwzapalnym, a jej ekspresja na poziomie białka stanowi istotny element regulacji odpowiedzi immunologicznej.

Pierwsze badania uwzględniające iryzynę jako czynnik potencjalnie przeciwzapalny prowadziłam wspólnie z zespołem prof. dr hab. Tomasza Brzozowskiego w mysim modelu nieswoistych zapaleń jelit. Celem badań była ocena wpływu dobrowolnego wysiłku fizycznego, w tym exerkiny iryzyny, na przebieg zapalenia wywołanego dookreślonym podaniem TNBS. Badania wyraźnie wykazały, że iryzyna uwalniana podczas dowolnego wysiłku u myszy karmionych dietą wysokotłuszczową znacząco zmniejsza nasilenie eksperymentalnego *colitis*. Wzrost poziomu iryzyny korelował ze zmniejszeniem nasilenia uszkodzeń w obrębie śluzówki okrężnicy oraz poziomem uwalnianych do osocza czynników zapalnych. Obserwowano spadek poziomu TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, IL-17, IL-1 $\alpha$ , KC, IL-4 oraz prozapalnej adipokiny leptyny przy jednoczesnym wzroście uwalniania przeciwzapalnej adiponektyny. Ponadto analiza ekspresji genów w tkance tłuszczowej wykazała, że myszy poddane dobrowolnemu wysiłkowi fizycznemu, u których stwierdzono istotnie wyższy poziom osoczowej iryzyny cechują się obniżoną ekspresją mRNA dla genów TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1 oraz leptyny, natomiast podwyższoną ekspresją mRNA dla przeciwzapalnej adiponektyny. Wyniki te pośrednio sugerują przeciwzapalne działanie iryzyny, w które może być zaangażowana tkanka tłuszczowa. Uzyskane wyniki zostały zamieszczone w pracy: **Mazur-Biały A, Bilski J., Wojcik D., Brzozowski B., Surmiak M., Hubalewska-Mazgaj M., Chmura A., Magierowski M., Magierowska K, Mach T, Brzozowski T. Beneficial effect of voluntary exercise on experimental colitis in mice fed a high fat diet. Role of irisin, adiponectin and proinflammatory biomarkers. *Nutrients*, 2017, 9(4): 410.**

Wyniki powyższych badań skłoniły mnie do podjęcia próby oceny bezpośredniego działania iryzyny na kluczowe komórki budujące tkankę tłuszczową, a związane z jej aktywnością prozapalną – tu adipocyty oraz makrofagi.

Analizy rozpocząłam od oceny wpływu iryzyny na aktywność makrofagów, prowadząc badania na dobrze zweryfikowanej linii komórkowej makrofagów mysich RAW 264.7. W badaniach zastosowano stężenia iryzyny w zakresie opisywanym w literaturze jako spotykane w różnych warunkach fizjologicznych i patologicznych oraz dodatkowo istotnie wyższe (100 nM) dla oceny działania potencjalnej dawki farmakologicznej. Celem pierwszego etapu badań była ocena wpływu iryzyny na podstawową aktywność makrofagów, ich żywotność, zdolność do proliferacji, fagocytozy oraz generowania wybuchu tlenowego. Przeprowadzone badania wykazały, że iryzyna w dawko-zależny sposób moduluje podstawową aktywność makrofagów, nie wywierając przy tym efektu cytotoksycznego. Zauważono, że w wysokich stężeniach (50 – 100 nM) istotnie nasila podstawową aktywność dehydrogenaz mitochondrialnych oraz proliferację makrofagów. Efekt wpływu iryzyny na żywotność i proliferację różnych typów komórek był uprzednio badany, jednakże wykazano w tym zakresie komórkową specyficzność. I tak przykładowo w badaniach So i Leung [12] wykazano, że iryzyna zwiększa przeżycie komórek wątrobowych HepG2 w modelu oporności insulinowej, podczas gdy Gannon i wsp. [13] zanotowali nasilenie apoptozy oraz zahamowanie proliferacji w komórkach raka piersi MDA-MB-231, lecz nie w komórkach podstawowych gruczołu MCF-10a. W powyższych badania po raz pierwszy wykazaliśmy bezpośredni wpływ iryzyny na podstawowe funkcje efektorowe makrofagów, tu istotne zwiększenie efektywności procesu fagocytozy przy jednocześnie zmniejszonej intensywności wybuchu tlenowego. Uzyskane wyniki zostały zamieszczone w pracy: **Mazur-Biały, A.I. Irisin acts as a regulator of macrophages host defense. *Life Sciences* 2017, 176:21-25.**

Celem kolejnego etapu badań była ocena wpływu wcześniej ustalonych stężeń iryzyny na przebieg aktywacji makrofagów RAW 264.7 podaniem lipopolisacharydu *E. coli* [LPS]. W szczególności istotnym była weryfikacja wpływu iryzyny na ekspresję receptorów Toll-podobnych TLR4, uczestniczących w rozpoznaniu wzorców molekularnych patogenów (PAMP) oraz aktywację kaskady wewnątrzkomórkowych przekaźników sygnału prowadzącą do uruchomienia mechanizmów efektorowych i produkcji / uwalniania czynników zapalnych. Uzyskane wyniki zostały zamieszczone w pracy: **Mazur-Biały AI, Pocheć E, Zarawski M. Anti-Inflammatory properties of irisin, mediator of physical activity, are connected with TLR4/MyD88 signaling pathway activation. *International Journal of Molecular Sciences* 2017;18(4):E701.** Powyższe badania zwracają uwagę na dwa istotne aspekty działania iryzyny. Po pierwsze, suplementacja iryzyną środowiska spoczynkowych makrofagów

skutkowało zmniejszeniem uwalniania TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  oraz dodatkowo wzrostem ekspresji TLR4 (przy niskim stężeniu iryzyny).

Ponadto badania w modelu aktywacji makrofagów czynnikiem LPS wykazały, że iryzyna:

- 1) wywiera cytoprotekcyjny efekt, zmniejszając nasilenie apoptozy i zwiększając żywotność komórek stymulowanych;
- 2) w wysokich stężeniach wywiera silnie przeciwzapalny efekt, a jej działanie związane jest z hamowaniem szlaku TLR4/MyD88, zmniejszeniem fosforylacji MAPK (JNK oraz ERK), jak również spadkiem aktywacji NF $\kappa$ B;
- 3) hamuje na poziomie mRNA oraz białka ekspresję kluczowych czynników zapalnych, takich jak nie tylko TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i MCP-1 [14] lecz również IL-6, KC oraz silnie prozapalnej późnej cytokiny **HMGB1**, która uwalniana w mechanizmie aktywnym lub pasywnym może prowadzić do niezależnej od PAMP (tu LPS) aktywacji NF $\kappa$ B i w konsekwencji nasilenia ekspresji i uwalniania prozapalnych czynników jak np. TNF- $\alpha$  [15], co może prowadzić do amplifikacji odpowiedzi zapalnej [16].

Mając bezpośrednie dowody na przeciwzapalne działanie iryzyny podjęłam analizy mające na celu weryfikację czy iryzyna moduluje zapalne interakcje pomiędzy adipocytami i makrofagami, a co za tym idzie może potencjalnie wpływać na zmniejszenie intensywności umiarkowanego zapalenia towarzyszącego otyłości. Problem ten wydaje się szczególnie istotny gdyż liczne doniesienia naukowe wskazują na znaczne obniżenie osoczowego poziomu iryzyny u osób otyłych. Powyższe badania prowadziłam w modelu *in vitro* stosując preadipocyty 3T3 różnicowane do adipocytów oraz makrofagi RAW 264.7. Powyższe badania po raz pierwszy wykazały, że iryzyna hamuje prozapalną aktywację adipocytów i zmniejsza rekrutację makrofagów. W szczególności zaobserwowano:

- 1) zmniejszenie aktywacji NF $\kappa$ B w adipocytach,
- 2) spadek ekspresji i uwalniania cytokin prozapalnych TNF- $\alpha$  oraz IL-6
- 3) zmianę ekspresji i uwalniania kluczowych adipokin, w szczególności wzrost poziomu przeciwzapalnej adiponektyny oraz spadek prozapalnej leptyny,
- 4) spadek uwalniania czynników chemotaktycznych dla makrofagów przez kulturę adipocytów, manifestujący się spadkiem indeksu migracyjnego makrofagów do nadsączy, co przynajmniej w części było związane ze spadkiem ekspresji i uwalniania chemotaktycznego MCP-1 przez dojrzałe adipocyty.

Powyższe wyniki zostały opublikowane w manuskrypcie pt. **Mazur-Biały A. I., Bilski J., Pocheć E., Brzozowski T. (2017) New insight into the direct anti-inflammatory activity**

**of a myokine irisin against proinflammatory activation of adipocytes. Implication for exercise in obesity. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 68(2): 243-251.**

Mając na uwadze wykazany w poprzednich pracach hamujący wpływ iryzyny na procesy związane z produkcją wolnych rodników tlenowych przez makrofagi (ad. redukcja wybuchu tlenowego) celem kolejnego etapu badań była weryfikacja mechanizmów potencjalnie przeciwoksydacyjnego działania iryzyny. Wyniki badań zostały zebrane w ostatniej pracy z mojego cyklu: **Mazur-Biały A.I., Kozłowska K., Pocheć E., Bilski J., Brzozowski T. (2018) Miokine Irisin-induced protection against oxidative stress in vitro. Involvement of heme oxygenase-1 and antioxidating enzymes superoxide dismutase-2 and glutathione peroxidase. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 69(1): 117-125.** W badaniach tych wykazałam, że poprzednio obserwowane zmniejszenie intensywność wybuchu tlenowego może być przynajmniej w części związane ze wzrostem efektywności mechanizmów odpowiedzialnych za neutralizacji wolnych rodników tlenowych. Antyoksydacyjne działanie iryzyny w stymulowanych makrofagach związane jest z aktywacją szlaku Nrf2 / HO-1, prowadzącym w konsekwencji do wzrostu ekspresji kluczowych enzymów antyoksydacyjnych takich jak SOD-2, GSH-Px czy Cat-9.

Podsumowując całość badań będących podstawą osiągnięcia naukowego można wnioskować, że iryzyna jest istotnym czynnikiem przeciwzapalnym i przeciwoksydacyjnym, jednocześnie chroniącym komórki przed uszkodzeniem generowanym wolnymi rodnikami indukowanymi np. procesem zapalnym. Pozwala to przypuszczać, iż czynnik ten pełni również rolę cytoprotekcyjną. Niemniej dalsza badania są konieczne aby w przyszłości iryzyna mogła stać się terapeutycznym czynnikiem o potencjale przeciwzapalnym, przeciwoksydacyjnym i cytoprotekcyjnym.

#### **Literatura**

1. Boström P, Wu J. et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463–468.
2. Liu J.J., Wong M.D. et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complicat.* 2013;27:365–369.
3. Wen M.S., Wang C.Y. et al. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS ONE* 2013;8:e64025.
4. Provatopoulou X., Georgiou G.P. et al. Serum irisin levels are lower in patients with breast cancer: Association with disease diagnosis and tumor characteristics. *BMC Cancer* 2015;15:898.
5. Polak K., Czyżyk A. et al. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J. Endocrinol. Investig.* 2017;40:1–8.
6. Lee M.J., Lee S.A. et al. Irisin, a novel myokine is an independent predictor for sarcopenia and carotid atherosclerosis in dialysis patients. *Atherosclerosis* 2015;242:476–482.
7. Lopez-Legarrea P., de la Iglesia R. et al. Higher baseline irisin concentrations are associated with greater reductions in glycemia and insulinemia after weight loss in obese subjects. *Nutr Diabetes* 2014;4:e110.



8. Chen J.Q., Huang Y.Y. et al. Irisin: A new molecular marker and target in metabolic disorder. *Lipids Health Dis.* 2015, doi:10.1186/1476-511X-14-2.
9. Shi X., Lin M. et al. Elevated circulating irisin is associated with lower risk of insulin resistance: Association and path analyses of obese Chinese adults. *BMC Endoc. Disord.* 2016;16:44.
10. Polyzos S.A., Kountouras J. et al. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2014; 63:207–217.
11. Dulian K., Laskowski R. et al. The whole body cryostimulation modifies irisin concentration and reduces inflammation in middle aged, obese men. *Cryobiology* 2015;71:398–404.
12. So W.Y., Leung P.S. Irisin ameliorates hepatic glucose/lipid metabolism and enhances cell survival in insulin-resistant human HepG2 cells through adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling. *Int J Biochem & Cell Biol.* 2016;78:237-247.
13. Gannon N.P., Vaughan R.A. et al. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *Int. J. Cancer.* 2015;136(4):E197-E202.
14. Dong, J.; Dong, Y. et al. Inhibition of myostatin in mice improves insulin sensitivity via irisin-mediated cross talk between muscle and adipose tissues. *Int J Obes.* 2016;40:434–442.
15. Huttunen H.J., Fages C. Receptor for advanced glycation end products (RAGE)-mediated neurite outgrowth and activation of NF-kappaB require the cytoplasmic domain for the receptor but different downstream signaling pathways. *J Biol Chem.* 1999;274:19919-19924.
16. El Gazzar M. HMGB1 modulates inflammatory responses in LPS-activated macrophages. *Inflamm Res.* 2007;56:162-167.

## 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych.

Mój dorobek naukowy obejmuje:

Rodzaj pracy	Liczba	Pierwszy autor	Impact Factor	Pkt. MNiSW
<b>Prace oryginalne ogółem</b>	<b>24</b>	<b>14</b>	<b>54.48</b>	<b>542</b>
stanowiące osiągnięcie naukowe	5	5	16.073	140
z impact factor	14	7	38.407	389
bez impact factor	5	2	0	8
<b>Prace poglądowe z impact factor</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>13.8</b>	<b>140</b>
<b>Prace oryginalne w suplementach</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3.632</b>	<b>60</b>
<b>Listy do redakcji</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2.427</b>	<b>30</b>
<b>SUMARYCZNIE</b>	<b>32</b>	<b>16</b>	<b>74.339</b>	<b>767</b>

**40** doniesienia konferencyjne (14 ze zjazdów międzynarodowych, 26 ze zjazdów krajowych)

Liczba cytowań wg. WoS – **296**

Współczynnik Hirscha – **11**

W latach 2008 – 2010 byłam głównym wykonawcą grantu promotorskiego N N303 0898 34 pt. „Wpływ ryboflawiny na komórki immunokompetentne – badania porównawcze” kierowanego przez prof. dr hab. Barbarę Płytycz. Jako wynik realizacji projektu powstała moja praca doktorska o tym samym tytule oraz 4 publikacje naukowe w czasopismach o zasięgu międzynarodowym [1-4; załącznik 3, pkt II A poz. 2, 4, 6, 8].

W latach 2009 – 2010 uczestniczyłam w badaniach kierowanych przez prof. dr hab. Barbarę Płytycz (Zakład Immunobiologii Ewolucyjnej; Wydział Biologii i Nauk o Ziemi UJ) mających na celu ocenę możliwości zastosowania celomocytów dżdżownic jako bioindykatorów skażenia gleby ze szczególnym uwzględnieniem komórek immunokompetentnych oraz wpływu metali ciężkich na możliwości obrony tych organizmów przed patogenami (projekt N304 088 32/3502). Prowadzone badania pozwoliły na charakterystykę gatunkowej wrażliwości immunocytów dżdżownic na zanieczyszczenia metalami ciężkimi występującymi w glebie. Wyniki powyższych badań zostały przedstawione na konferencjach naukowych oraz opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym [5-6; załącznik 3, pkt II A poz. 3 i 5].

W latach 2010 – 2011 brałam udział w projekcie kierowanym przez dr Ewę Wypasek (N N303 3569 33; Zakład Immunobiologii Ewolucyjnej; Wydział Biologii i Nauk o Ziemi UJ). Celem badań realizowanych w ramach powyższego projektu była weryfikacja mechanizmów przeciwzapalnego działania morfiny w kontekście jej wpływu na ekspresję receptorów Toll-podobnych oraz czynnika NFκB w komórkach immunokompetentnych. Badania wykazały, że morfina moduluje odpowiedź leukocytów aktywowanych zymosanem, prowadząc do zmniejszenia ekspresji TLR2 i osłabienia aktywacji NFκB. Wyniki powyższych badań zostały opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym [7; załącznik 3, pkt II A poz. 7].

W latach 2011 – 2014 byłam **kierownikiem** grantu NCN Sonata (UMO-2011/01/D/NZ6/02704) pt. „Ryboflawina jako immunomodulator - wpływ niedoboru i wzbogacenia ryboflawiną na wczesne rozpoznanie patogenów i rozwój reakcji zapalnej - badania *in vitro* i *in vivo*”, którego efektem były 3 publikacje w czasopismach o zasięgu międzynarodowym [8-10; załącznik 3, pkt IIA poz. 11, 13, 15]. Badania będące kontynuacją rozważań rozprawy doktorskiej pozwoliły określić, że przedłużający się stan niedoboru ryboflawiny skutkuje patologicznym wzorcem odpowiedzi makrofagów na czynnik zapalny. Stan ten manifestował się nadmiernym uwalnianiem prozapalnego HMGB1 i TNF-α, nasileniem aktywacji NFκB, apoptozy komórek oraz spadkiem ekspresji protekcyjnych protein Hsp72 przy jednocześnie osłabionych mechanizmach rozpoznawania patogenów obejmujących m.in. spadek ekspresji receptorów Toll-podobnych TLR2 czy TLR4. Krótkotrwale utrzymujący się stan niedoboru był odwracalny przez wzbogacenie hodowli ryboflawiną o stężeniach odpowiadających doustnej

suplementacji. Badania prowadzone w ramach powyższego projektu wykazały ponadto, że suplementacja ryboflawiną zwiększa przeżycie makrofagów oraz wywiera efekt przeciwzapalny objawiający się spadkiem ekspresji receptorów Toll-podobnych oraz zmniejszeniem ekspresji i uwalniania kluczowych mediatorów zapalnych.

W roku 2012 odbyłam 3-miesięczny staż w Pracowni Diagnostyki Molekularnej Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w Krakowie (załącznik 3, pkt III L), w ramach którego poza zdobyciem umiejętności i doświadczenia w zakresie sekwencjonowania genów miałam również możliwość uczestniczenia w pracach badawczych zespołu zajmującego się polimorfizmem genu VKOR1. Efektem stażu była publikacja w czasopiśmie *Thrombosis Research* [11; załącznik 3, pkt II A poz. 9].

W latach 2014 – 2016 byłam **kierownikiem** grantu MNiSW Iuventus Plus (IP2012 000872) pt. „Interakcje makrofag/adipocyt w stanie niedoboru i wzbogacenia ryboflawiną - badania w kontekście rozwoju oporności insulinowej”, którego efektem były 2 publikacje w czasopismach o zasięgu międzynarodowym [12-13; załącznik 3, pkt IIA poz. 19 i 22]. W projekcie tym kontynuowałam badania podjęte w ramach grantu NCN Sonata, skupiając się na weryfikacji mechanizmów immunomodulacyjnego działania ryboflawiny w interakcji pomiędzy adipocytami i makrofagami. Badania wykazały, że farmakologiczne stężenia ryboflawiny hamują prozapalną aktywację kokultury stymulowanej lipopolisacharydem *E.coli* dla indukcji stanu przypominającego umiarkowane zapalenie towarzyszące otyłości. Obserwowano istotny spadek ekspresji kluczowych czynników zapalnych takich jak TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 czy HMGB1 przy jednoczesnym wzroście ekspresji i uwalniania przeciwzapalnej adiponektyny i IL-10, co związane było przynajmniej w części z obniżeniem aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF $\kappa$ B zarówno w komórkach makrofagów jak i adipocytów.

W latach 2014 – 2018 byłam głównym wykonawcą w projekcie Opus (UMO-2013/09/B/NZ4/01566) kierowanym przez prof. dr hab. Tomasza Brzozowskiego (Katedra Fizjologii; Wydział Lekarski UJ CM) pt. „Rola tkanki tłuszczowej krezki oraz osi mięśnie-tkanka tłuszczowa w przebiegu eksperymentalnego zapalenia okrężnicy u myszy z normalną wagą i otyłością indukowaną dietą wysokotłuszczową”. Wyniki powyższych badań zostały przedstawione na konferencjach naukowych oraz opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym [14-18; załącznik 3, pkt II A poz. 12, 14, 17, 18, 23].

W 2015 roku uczestniczyłam w badaniach kierowanych przez dr Katarzynę Magierowską (Katedra Fizjologii; Wydział Lekarski UJ CM) w ramach projektu statutowego mającego na celu ocenę roli tlenku węgla (CO) w patogenezie stresowych uszkodzeń żołądka u szczurów. Moja rola polegała na ocenie stężenia tlenku azotu w błonie śluzowej żołądka poprzez pomiar zawartości (NO<sub>2</sub>)<sup>-</sup> oraz (NO<sub>3</sub>)<sup>-</sup>. Wyniki powyższych badań, mówiące o braku udziału tlenku

azotu w powyższy proces zostały opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym [19; załącznik 3, pkt II A poz. 16].

Od roku 2016 jestem głównym wykonawcą w projekcie Opus (UMO-2015/19/B/NZ4/03130) kierowanym przez prof. dr hab. Tomasza Brzozowskiego (Katedra Fizjologii; Wydział Lekarski UJ CM) pt. „Rola egzogennej i endogennej jelitowej fosfatazy alkalicznej w przebiegu eksperymentalnego zapalenia okrężnicy u myszy karmionych dietą wysokotłuszczową”. Dotychczas w ramach projektu została opublikowana 1 praca przeglądowa w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym [20; załącznik 3, pkt II A poz. 21].

Do osiągnięć naukowych mogę zaliczyć również pełnienie funkcji recenzenta w czasopismach z listy JCR takich jak: Acta Physiologica, Journal of Physiology and Pharmacology, International Journal of Nanomedicine, Drug Delivery, International Brazilian Journal of Urology, Journal of Applied Biomedicine, PlosOne, International Journal of Molecular Sciences, Molecular and Cellular Biochemistry, Mediators of Inflammation czy Molecules. Pełniłam także funkcje recenzenta w czasopismach spoza listy JCR, takich jak: Journal of Novel Physiotherapy and Rehabilitation oraz SRL Cardiology (załącznik 3, pkt III P).

W ramach działalności organizacyjnej Wydziału Nauk o Zdrowiu CM UJ pełniłam funkcję członka komisji przy egzaminie wstępnym na Kierunek Fizjoterapia (2011, 2015), opiekuna II roku fizjoterapii studiów stacjonarnych II stopnia (2014-2016), a od roku 2016 pełnię funkcję Instytutowego Koordynatora Programu Erasmus+. W 2017 roku byłam również współodpowiedzialna za organizację i przeprowadzenie Dni Otwartych Instytutu Fizjoterapii (załącznik 3, pkt III Q).

Do osiągnięć organizacyjnych mogę także zaliczyć pełnienie funkcji członka komitetu organizacyjnego oraz naukowego Konferencji „Bezpieczeństwo pacjenta w ujęciu holistycznym” organizowanej w Krakowie w dn. 26-27.11.2014 r. oraz pełnienie funkcji moderatora sesji plakatowej w ramach III Ogólnopolskiego Sympozjum „Rehabilitacja w Chorobach Nerek i Układu Moczowego” Kraków, 20-21.10.2017 r. (załącznik 3, pkt III C).

W ramach działalności organizacyjnej i popularyzującej naukę w latach 2006 – 2012 pełniłam funkcję Prezesa Nowodworskiego Stowarzyszenia Młodych Biologów organizując i prowadząc zajęcia biologii eksperymentalnej dla młodzieży I Liceum Ogólnokształcącego w Krakowie, organizując konkursy wiedzy oraz szkolenia dla nauczycieli biologii. Obecnie jestem członkiem m.in. Polskiego Towarzystwa Biologii Komórki oraz Polskiego Towarzystwa Uroinekologicznego.

W ramach działalności dydaktycznej realizowanej na Wydziale Nauk o Zdrowiu UJ CM pełnię funkcję koordynatora oraz prowadzącego zajęcia z takich przedmiotów jak np.: „Fizjoterapia kliniczna w ginekologii i położnictwie”, „Programowanie fizjoterapii w ginekologii”, „Profilaktyka chorób – nietrzymanie moczu (dawniej – inkontynencja)”, „Fizjoterapia w dysfunkcjach obszaru urogenitalnego i anorektalnego” oraz seminarium magisterskiego. Ponadto współprowadzę ćwiczenia z przedmiotu Metodologia badań. W roku akademickim 2015/2016 opracowałam autorski program 2 przedmiotów fakultatywnych tj. „Profilaktyka chorób – nietrzymanie moczu (dawniej – inkontynencja)” oraz „Fizjoterapia w dysfunkcjach obszaru urogenitalnego i anorektalnego” (załącznik 3, pkt III I pkt 1-4).

W latach 2011 – 2018 byłam promotorem 26 prac magisterskich bronionych na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum. Jedna z prac uzyskała I nagrodę Dziekana Wydziału w „Konkursie na Najlepszą Pracę Magisterską” (2012). Ponadto pełniłam funkcję promotora/opiekuna 22 prac podyplomowych bronionych na Krakowskiej Akademii im. Frycza Modrzewskiego (załącznik 3, pkt III J). Od czerwca 2017 roku pełnię także funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim otwartym w ramach Wydziału Nauk o Zdrowiu (załącznik 3, pkt. III K). Opiekuję się również 2 doktorantkami I roku studiów doktoranckich czego efektem jest doniesienie konferencyjne, które uzyskało I nagrodę za prezentację [załącznik 3, pkt III B poz. 38]. Od października 2016 roku sprawuję opiekę nad Studenckim Kołem Naukowym Fizjoterapii Uroginekologicznej. Efektem pracy koła była publikacja w czasopiśmie międzynarodowym [21; załącznik 3 pkt II D poz. 4] oraz doniesienie konferencyjne.

**Informacje o pozostałych osiągnięciach naukowo-dydaktycznych, które nie zostały uwzględnione w niniejszym autoreferacie przedstawiam w „Wykazie opublikowanych prac naukowych oraz informacji o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki” stanowiącym załącznik nr 3 do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego.**

## Piśmiennictwo:

- 1) **Mazur A.I.**, Natorska J., Wypasek E., Kolaczowska E., Plytycz B. Anti-inflammatory effects of riboflavin and morphine on zymosan-induced peritonitis in Swiss mice. *Cent Eur J Immunol.* 2008;33(3):98-101. IF: 0, punkty MNiSW: 4.
- 2) **Mazur-Biały A.I.**, Majka A., Wojtas L., Kolaczowska E., Plytycz B. Strain-specific effects of riboflavin supplementation on zymosan-induced peritonitis in C57BL/6J, BALB/c and CBA mice. *Life Sci.* 2011;88:265-271. Doi: 10.1016/j.lfs.2010.11.016. IF: 2.527, punkty MNiSW: 30.
- 3) **Mazur A.I.**, Klimek M., A.J. Morgan, Plytycz B. Riboflavin storage in earthworm chloragocytes and chloragocyte-derived eleocytes and its putative role as chemoattractant for immunocompetent cells. *Pedobiologia* 2011;54:37-42. Doi:10.1016/j.pedobi.2011.09.008. IF: 1.816, punkty MNiSW: 30.
- 4) **Mazur-Biały A.I.**, Kolaczowska E., Plytycz B. Modulation of murine zymosan-induced peritonitis by riboflavin co-injection, pre-injection or post-injection. *Life Sci.* 2012;91:1351-1357. Doi:10.1016/j.lfs.2012.10.016. IF: 2.555, punkty MNiSW: 30.
- 5) Plytycz B., Cygal M, Lis-Molenda U., Klimek M., **Mazur A.I.**, Duchnowski M., Morgan A.J. Characteristics of immune-competent amoebocytes non invasively retrieved from populations of the sentinel earthworm *Lumbricus rubellus* (Annelida; Oligochaeta; Lumbricidae) inhabiting metal polluted fields soils. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2011;74(4):719-726. Doi: 10.1016/j.ecoenv.2010.10.028. IF: 2.294, punkty MNiSW: 30.
- 6) Plytycz B., Klimek M., Homa J., **Mazur A.I.**, Kruk J., Morgan A.J. Species-specific sensitivity of earthworm coelomocytes to dermal metal (Cd, Cu, Ni, Pb, Zn) exposures: methodological approach. *Pedobiologia* 2011;54:203-210. Doi:10.1016/j.pedobi.2011.06.002. IF: 1.816, punkty MNiSW: 30.
- 7) Wypasek E., Natorska J., **Mazur A.**, Kolaczowska E. Toll-like receptors expression and NF $\kappa$ B activation in peritoneal leukocytes in morphine-mediated impairment of zymosan induced peritonitis in Swiss mice. *Arch Immunol Ther Exp.* 2012;60(5):373-382. Doi: 10.1007/s00005-012-0186-x IF: 2.378, punkty MNiSW: 20.
- 8) **Mazur-Biały A.I.**, Buchala B., Plytycz B. Riboflavin deprivation decrease macrophage viability and activity – study on RAW 264.7 cell line. *Br J Nutr* 2013;110:509-514. Doi: 10.1017/S0007114512005351. IF: 3.342, punkty MNiSW: 35.
- 9) **Mazur-Biały A.I.**, Pocheć E., Plytycz B. Immunomodulatory effect of riboflavin deficiency and enrichment-reversible pathological response versus silencing of inflammatory activation. *J Physiol Pharmacol.* 2015;66(6):793-802. IF: 2.804, punkty MNiSW: 25.
- 10) **Mazur-Biały A.I.**, Pocheć E. HMGB1 inhibition during zymosan-induced inflammation: the potential therapeutic action of riboflavin. *Arch Immunol Ther Exp.* 2016;64(2):171-176. doi:10.1007/s00005-015-0366-6. IF: 2.040, punkty MNiSW: 25.
- 11) **Mazur-Biały A.I.**, Zdebska K., Wypasek E., Undas A. Repeated bleeding complications during therapy with vitamin K antagonists in a patient with the VKORC1\*2A and the CYP2C9\*3/\*3 alleles: Genetic testing to support switching to new oral anticoagulants. *Thromb Res.* 2013;131(3):279-280. Doi: 10.1016/j.thromres.2012.12.008. IF: 2.427, punkty MNiSW: 30.
- 12) **Mazur-Biały A.I.**, Pocheć E. Riboflavin reduces pro-inflammatory activation of adipocyte-macrophage co-culture. Potential application of vitamin B2 enrichment for attenuation of insulin resistance and metabolic syndrome development. *Molecules* 2016;21: art. No. 1724. Doi:10.3390/molecules21121724. IF: 2.861, punkty MNiSW: 30.
- 13) **Mazur-Biały A.I.**, Pocheć E. Vitamin B2 deficiency enhances the pro-inflammatory activity of adipocyte, consequences for insulin resistance and metabolic syndrome development. *Life Sci.* 2017;178:9-16. Doi: 10.1016/j.lfs.2017.04.010. IF: 3.234, punkty MNiSW: 25.
- 14) Biłski J., Brzozowski B., **Mazur-Biały A.I.**, Sliwowski Z., Brzozowski T. The role of physical exercise in inflammatory bowel disease. *Biomed Res Int.* 2014; art. No. 429031. Doi: 10.1155/2014/429031. IF: 1.579, punkty MNiSW: 30.
- 15) Biłski J., **Mazur-Biały A.I.**, Brzozowski B., Magierowski M., Jasnos K., Krzysiek-Mączka G., Urbanczyk K., Ptak-Belowska K., Zwolińska-Wcisło M., Mach T., Brzozowski T. Moderate

- Exercise Training Attenuates the severity of experimental rodent colitis. Importance of crosstalk between adipose tissue and skeletal muscles. *Mediat Inflamm.* 2015; art. No. 605071. Doi: 10.1155/2015/605071. IF: 3.418, punkty MNiSW: 30.
- 16) Brzozowski B., **Mazur-Biały A.**, Pajdo R., Kwiecień S., Bilski J., Zwolinska-Wcislo M., Mach T., Brzozowski T. Mechanisms by which Stress Affects the Experimental and Clinical Inflammatory Bowel Disease (IBD). Role of Brain-Gut Axis. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(8): 892-900. IF: 3.365, punkty MNiSW: 35.
- 17) Bilski J., **Mazur-Biały A.**, Brzozowski B., Magierowski M., Zahradnik-Bilska, J., Wójcik D., Magierowska K., Kwiecień S., Mach T., Brzozowski T. Can exercise affect the course of inflammatory bowel disease? Experimental and clinical evidence. *Pharmacol Rep.* 2016;68(4): 827-836. Doi: 10.1016/j.pharep.2016.04.009. IF: 2.587, punkty MNiSW: 25.
- 18) Bilski J., **Mazur-Biały A.**, Magierowski M., Kwiecień S., Wojcik D., Ptak-Belowska A, Surmiak M, Targosz A, Magierowska K, Brzozowski T. Exploiting significance of physical exercise in prevention of gastrointestinal disorders. *Curr Pharm Des.* 2018;24(18):1916-1925. Doi: 10.2174/1381612824666180522103759. IF: 2.757, punkty MNiSW: 30.
- 19) Magierowska K., Magierowski M., Surmiak M., Adamski J., **Mazur-Biały A. I.**, Pajdo R., Sliwowski Z., Kwiecień S., Brzozowski T. The Protective Role of Carbon Monoxide (CO) Produced by Heme Oxygenases and Derived from the CO-Releasing Molecule CORM-2 in the Pathogenesis of Stress-Induced Gastric Lesions: Evidence for Non-Involvement of Nitric Oxide (NO). *Int J Mol Sci.* 2016;17(4): art. No. 442. doi:10.3390/ijms17040442. IF: 3.226, punkty MNiSW: 30.
- 20) Bilski J., **Mazur-Biały A.**, Wojcik D., Zahradnik-Bilska J., Brzozowski B., Magierowski M., Mach T., Magierowska K., Brzozowski T. The Role of Intestinal Alkaline Phosphatase in Inflammatory Disorders of Gastrointestinal Tract. *Mediat Inflamm.* 2017; art no 9074601. Doi:10.1155/2017/9074601. IF: 3.549, punkty MNiSW: 30.
- 21) Zarawski M., Kołomańska D., Maj M., Panicz D., Oplawski M., **Mazur-Biały A.I.** The Impact of Pelvic Floor Exercises on the Quality of Life of Women with Urinary Incontinence – Analysis of Pregnancy and the Postpartum Period. *J Nov Physiother Phys Rehabil.* 2017;4(2): 035 – 041. <http://dx.doi.org/10.17352/2455-5487.000044>.

Kraków, dnia 17.08.2018 r.

Agnieszka Mazur-Biały

Podpis