

## Autoreferat

1. Imię i nazwisko: **Katarzyna Winiarska**

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

a) **doktor nauk biologicznych w zakresie biologii**; Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego, 2003; tytuł rozprawy doktorskiej: „Zależność między syntezą glukozy a stanem zredukowania glutationu w kanalikach kory nerki królika”

b) magister biologii molekularnej; Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego, 1997; tytuł pracy magisterskiej: „Rola ciał ketonowych w regulacji metabolizmu aminokwasów i glicerolu w kanalikach nerkowych królika”

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych

od 15.02.2003

**adiunkt w Zakładzie Regulacji Metabolizmu  
Instytutu Biochemii UW**

01.10.1998 – 31.01.2003

studia doktoranckie na Wydziale Biologii UW

01.10.1997 – 30.09.1998

asystent w Zakładzie Regulacji Metabolizmu  
Instytutu Biochemii UW

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. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego:

### **Ocena użyteczności antyoksydantów w terapii cukrzycy**

b) publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

1. **Winiarska K**, Grabowski M\*, Rogacki MK\* (2011) Inhibition of renal gluconeogenesis contributes to hypoglycaemic action of NADPH oxidase inhibitor, apocynin. *Chem Biol Interact* 189:119-126

*IF=2,865; 30 pkt. MNiSzW; 1 cytowanie*

*Wkład habilitantki – 90%; autor korespondencyjny; koncepcja pracy, pozyskanie finansowania (BW 1791/61/08), czynny nadzór nad eksperymentami, opracowanie wyników i przygotowanie manuskryptu*

2. **Winiarska K**, Szymanski K\*, Gorniak P\*, Dudziak M, Bryla J (2009) Hypoglycaemic, antioxidative and nephroprotective effects of taurine in alloxan diabetic rabbits. *Biochimie* 91:261-270

*IF=3,897; 30 pkt. MNiSzW; 18 cytowań*

*Wkład habilitantki – 80%; autor korespondencyjny; koncepcja pracy, pozyskanie finansowania (BW 1720/63/06 i BW 1755/64/07), czynny nadzór nad eksperymentami, opracowanie wyników i przygotowanie manuskryptu*

3. **Winiarska K**, Malinska D\*, Szymanski K\*, Dudziak M, Bryla J (2008) Lipoic acid ameliorates oxidative stress and renal injury in alloxan diabetic rabbits. *Biochimie* 90: 450-459

*IF=3,071; 30 pkt. MNiSzW; 20 cytowań*

*Wkład habilitantki – 80%; autor korespondencyjny; koncepcja pracy, pozyskanie finansowania (BW 1636/61/04 i BW 1680/62/05), czynny nadzór nad eksperymentami, opracowanie wyników i przygotowanie manuskryptu*

4. **Winiarska K**, Fraczyk T\*, Malinska D\*, Drozak J, Bryla J (2006) Melatonin attenuates diabetes-induced oxidative stress in rabbits. *J Pineal Res* 40: 168-176

*IF=4,228; 40 pkt. MNiSzW; 68 cytowań*

*Wkład habilitantki – 75%; koncepcja pracy, pozyskanie częściowego finansowania (BW 1680/62/05), czynny nadzór nad eksperymentami, opracowanie wyników i przygotowanie manuskryptu*

*\*- studenci wykonujący prace magisterskie pod moją opieką. Wkład poszczególnych osób został szczegółowo opisany w oświadczeniach współautorów (Załącznik nr 7). Nie jest przewidywane wykorzystanie żadnej z wymienionych prac jako osiągnięcia w innym postępowaniu awansowym.*

**Łączny IF publikacji wchodzących w skład osiągnięcia – 14,061, pkt. MNiSzW – 130, cytowania - 107**

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

### **Założenia i cel badań**

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), cukrzyca dotyka obecnie blisko 350 mln ludzi (ponad 6% dorosłej populacji), a liczba zachorowań rośnie w sposób lawinowy, przybierając rozmiary epidemii. Zjawisko to w oczywisty sposób skłania do podjęcia badań nad doskonaleniem obecnie stosowanych i opracowywaniem nowych strategii terapeutycznych. Wśród współcześnie stosowanych leków przeciwcukrzycowych, tak w Polsce jak i na świecie, przeważają terapeutyki pobudzające sekrecję insuliny bądź

uwrażliwiająca tkanki obwodowe na działanie tego hormonu. Wciąż niedoceniane jest natomiast znaczenie antyoksydantów w terapii cukrzycy, choć obecnie powszechnie uznaje się, że stres oksydacyjny odgrywa decydującą rolę w patogenezie tej choroby (zarówno typu 1 jak i 2) oraz jej powikłań, takich jak retinopatie, neuropatie i nefropatie [Stanton 2011; Stadler 2012; Sedeek i wsp. 2012]. Przeciwdziałanie rozwojowi tych ostatnich wydaje się szczególnie ważkim zadaniem, gdyż nefropatie cukrzycowe są najczęstszą przyczyną chronicznych chorób nerek, często kończących się zabiegiem transplantacji.

**Celem badań, których wyniki zostały opublikowane w pracach wchodzących w skład osiągnięcia przedłożonego do oceny, było określenie, czy wybrane drobnocząsteczkowe antyoksydanty mogą wykazywać działanie użyteczne z punktu widzenia terapii cukrzycy oraz nefropatii cukrzycowych.** Do doświadczeń, oprócz melatoniny, kwasu liponowego i tauryny, wybrałam apocyninę, która, sama wykazując pewne cechy przeciwutleniacza, jest także specyficznym inhibitorem oksydazy NADPH [Petronio i wsp. 2013]. Badania ostatniej dekady dowiodły bowiem, że aktywność tego enzymu, uważanego głównie źródło reaktywnych form tlenu w nerkach, może mieć decydujące znaczenie dla rozwoju nefropatii cukrzycowych [Gill i Wilcox 2006; Stanton 2011].

#### **Najważniejsze dokonania badawcze**

- *Melatonina łagodzi stres oksydacyjny, normalizując metabolizm glutationu [J Pineal Res 2006; 40:168-176]*

Melatonina wzbudza szczególne zainteresowanie jako cząsteczka łącząca właściwości antyoksydacyjne z funkcją hormonu odpowiedzialnego za regulację dobowych i sezonowych rytmów biologicznych [Carpentieri i wsp. 2012]. Pierwotnie jako miejsce syntezy melatoniny w organizmie ssaka opisano gruczoł wewnątrzwydzielniczy, szyszynkę. Później stwierdzono, że szczególnie wysokie stężenie tego związku występuje także w przewodzie pokarmowym.

W badaniach, których wyniki zostały opublikowane w specjalistycznym czasopiśmie poświęconym problematyce melatoninowej [J Pineal Res 2006; 40:168-176], podjęłam próbę określenia, czy traktowanie melatoniną może przyczynić się do złagodzenia stresu oksydacyjnego obserwowanego u królików z cukrzycą doświadczalną. Wraz z moimi współpracownikami, w trakcie eksperymentu *in vivo* monitorowałam poziom rodników hydroksylowych (HFR) oraz stan zredukowania glutationu we krwi zwierząt, a następnie te

same parametry zmierzaliśmy w pobranych tkankach – wątrobie i nerkach. Dowiedliśmy, że u królików z cukrzycą traktowanych melatoniną następuje wyraźne osłabienie objawów stresu oksydacyjnego. Moje szczególne zainteresowanie wzbudził wpływ tego związku na wzrost zawartości i stanu zredukowania glutationu w tkankach. Co znamienne, w tym przypadku melatonina okazała się dużo skuteczniejsza niż N-acetylocysteina, powszechnie stosowany prekursor cysteiny, aminokwasu, którego dostępność ogranicza szybkość syntezy glutationu w organizmie ssaka. Wyjaśnienie przyniósł pomiar aktywności enzymów metabolizmu glutationu: reduktazy glutationowej, peroksydazy glutationowej oraz syntetazy gamma-glutamylcysteinowej, kluczowego enzymu szlaku biosyntezy tego tripeptydu. Stwierdziliśmy bowiem, że u traktowanych melatoniną królików z cukrzycą znacząco wzrasta aktywność reduktazy glutationowej w wątrobie i w nerkach oraz aktywność syntetazy gamma-glutamylcysteinowej w wątrobie, co może być wytłumaczeniem nie tylko dla normalizacji stanu zredukowania glutationu w tkankach, ale także dla wzrostu stężenia zredukowanego glutationu (GSH) we krwi, gdyż wątroba jest uważana za narząd odpowiedzialny za syntezę glutationu na potrzeby całego organizmu.

Tym samym, moje badania wniosły istotny wkład w poznanie mechanizmu, obserwowanego także przez innych autorów, korzystnego wpływu melatoniny na homeostazę glutationu, tripeptydu uważanego za najważniejszy drobnocząsteczkowy antyoksydant w komórkach ssaków.

• *Kwas liponowy działa antyoksydacyjnie i nefroprotekcynie, ale może powodować stany hipoglikemii [Biochimie 2008; 90: 450-459]*

Kontynuując badania nad antyoksydantami o potencjalnym zastosowaniu terapeutycznym w cukrzycy oraz ich wpływem na metabolizm glutationu, skierowałam swoje zainteresowania naukowe w stronę kwasu liponowego. Związek ten wydał mi się szczególnie godny uwagi, gdyż na podstawie dostępnych danych literaturowych wiadomo było, że może być zaangażowany w regulację metabolizmu węglowodanów i lipidów, a jeden z proponowanych mechanizmów zakładał aktywację ścieżki sygnałowej kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK) [Shay i wsp. 2009]. Właściwości i biologiczna rola kwasu liponowego zostały obszernie omówione w artykule przeglądowym [Malinska i Winiarska 2005], którego jestem współautorką. W pracy tej przedyskutowałam możliwość wykorzystania tego związku w terapii, uwzględniając m.in. doniesienia o hipoglikemizującym działaniu kwasu liponowego.

W pracy oryginalnej opublikowanej w [Biochimie 2008; 90: 450-459] zostały przedstawione wyniki moich badań nad działaniem kwasu liponowego u królików z cukrzycą doświadczalną. Przy udziale moich współpracowników, wykazałam, że traktowanie kwasem liponowym skutecznie przeciwdziała akumulacji rodników hydroksylowych w surowicy, wątrobie i nerkach zwierząt z cukrzycą, jednocześnie prowadząc do wzrostu stopnia zredukowania puli glutationu. Jednakże stwierdziliśmy również, że w odróżnieniu od melatoniny, kwas liponowy nie wpływa na aktywność enzymów metabolizmu glutationu. Dalsze eksperymenty mające na celu wyjaśnienie mechanizmu, za pomocą którego kwas liponowy przywraca homeostazę glutationu, dowiodły, że za kilkukrotny wzrost zawartości zredukowanego glutationu w wątrobie odpowiada zwiększenie dostępności cysteiny, substratu niezbędnego do syntezy tego tripeptydu.

Stres oksydacyjny jest uważany za jeden z głównych czynników rozwoju nefropatii cukrzycowych, zatem uznałam za zasadne sprawdzenie, czy kwas liponowy, którego efektywne przeciwutleniające działanie w warunkach cukrzycy właśnie stwierdziliśmy, może okazać się równie skuteczny w przeciwdziałaniu zaburzeniom funkcjonowania nerek u królików z cukrzycą doświadczalną. Na podstawie spadku stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy oraz ograniczenia albuminurii u zwierząt z cukrzycą traktowanych kwasem liponowym, wywnioskowaliśmy, że związek ten działa ochronnie na nerki. Obserwacja ta została poparta badaniami histologicznymi, wskazującymi na ograniczenie rozwoju glomerulopatii u królików, którym podawano kwas liponowy.

Wyniki moich badań dowiodły skutecznego antyoksydacyjnego i nefroprotekcijnego działania kwasu liponowego w warunkach cukrzycy, ale dostarczyły również danych sugerujących, że stosowanie kwasu liponowego w celach terapeutycznych wymaga daleko posuniętej ostrożności, ze względu na możliwość wystąpienia hipoglikemii.

- *Tauryna łączy działanie antyoksydacyjne z hipoglikemizującym; hamuje aktywność nerkowej oksydazy NADPH [Biochimie 2009; 91:261-270]*

Z terapeutycznego punktu widzenia, najbardziej pożądanym byłoby, gdyby potencjalny lek przeciwcukrzycowy łączył w sobie dwojakie działanie – antyoksydacyjne i hipoglikemizujące. Nadzieje takie do pewnego stopnia wydaje się spełniać tauryna, niebiałkowy aminokwas występujący w tkankach ssaków w milimolowych stężeniach [Ito i wsp. 2012]. Stan wiedzy na temat tego związku i jego potencjalnego zastosowania terapeutycznego dostępny w momencie, gdy przystępowałam do badań nad działaniem

tauryny u królików z cukrzycą doświadczalną, został podsumowany w pracy przeglądowej [Szymanski i Winiarska 2008], której jestem współautorką. Moją szczególną uwagę zwróciły doniesienia świadczące o tym, że niedobór tauryny jest charakterystyczny dla wielu stanów patologicznych, w tym cukrzycy.

Obserwację tę potwierdziliśmy doświadczalnie na króliczym modelu cukrzycy. W pracy opublikowanej w [Biochimie 2009; 91:261-270], przy udziale moich współpracowników, dowiodłam też, że towarzyszące cukrzycy niedobory tauryny można efektywnie uzupełniać, podając zwierzętom egzogeny aminokwas, a suplementacja ta przynosi wymierne korzystne skutki. Stwierdziliśmy bowiem, że u zwierząt z cukrzycą traktowanie tauryną znacząco obniża glikemię, a spadek stężenia cukru we krwi wydaje się być następstwem zahamowania glukoneogenezy, ale wyłącznie tej zachodzącej w nerkach, bez zmiany aktywności tego procesu w wątrobie. W ten sposób udało się dostarczyć kolejnego dowodu na istotne znaczenie nerkowej glukoneogenezy w utrzymywaniu ogólnoustrojowej homeostazy glukozy. Natomiast na podstawie wyników pomiaru stężenia rodników hydroksylowych oraz stanu zredukowania glutationu we krwi, wątrobie i nerkach potwierdziliśmy doniesienia o przeciwutleniającym działaniu tauryny *in vivo*. Jednocześnie zasugerowaliśmy, że jednym z mechanizmów tego działania może być wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych – syntetazy gamma-glutamylcysteinowej w wątrobie oraz reduktazy glutationowej i katalazy w nerkach.

Jednak najciekawsza okazała się obserwacja, że pod wpływem traktowania tauryną w nerkach królików z cukrzycą wyraźnie obniża się aktywność oksydazy NADPH. Inhibicja tego enzymu może być jednym z podstawowych mechanizmów nefroprotekcijnego działania tauryny, które także przedyskutowałam w omawianej pracy.

- *Apocynina, inhibitor oksydazy NADPH, obniża glikemię w wyniku hamowania procesu glukoneogenezy w nerkach [Chem Biol Interact 2011; 189:119-126]*

Wnioski łączące dobroczynne działanie tauryny w warunkach cukrzycy z zahamowaniem aktywności oksydazy NADPH skłoniły mnie do poświęcenia szczególnej uwagi temu enzymowi i do podjęcia badań z zastosowaniem jego selektywnego inhibitora, apocyniny. Wybór ten został dodatkowo poparty danymi literaturowymi wskazującymi, że zarówno u diabetyków jak i u zwierząt z cukrzycą doświadczalną występuje podwyższona aktywność nerkowej oksydazy NADPH, której przypisuje się decydującą rolę w rozwoju nefropatii cukrzycowych [Gill i Wilcox 2006; Sedeek i wsp. 2012].

W pracy opublikowanej w [Chem Biol Interact 2011; 189:119-126] przedstawiłam wyniki eksperymentów *in vitro* i *in vivo* dowodzące, że inhibicja nerkowej oksydazy NADPH może skutkować obniżeniem aktywności procesu glukoneogenezy. W obecności apocyniny stwierdziliśmy spadek szybkości wytwarzania glukozy w izolowanych kanalikach kory nerek królika, a pomiar wewnątrzkomórkowej zawartości metabolitów pośrednich glukoneogenezy dowiódł, że hamowanie tego procesu zachodzi na etapie reakcji katalizowanej przez karboksykinazę fosfoenolopirogronianową (PEPCK). Co więcej, podobne zjawisko ja i moi współpracownicy obserwowaliśmy także w obecności TEMPOL (4-hydroksy-2,2,6,6-tetrametylopiperidyno-1-oksyl), związku selektywnie usuwającego anionorodniki ponadtlenkowe ( $O_2^{\cdot -}$ ) czyli reaktywne formy tlenu będące bezpośrednim produktem reakcji katalizowanej przez oksydazę NADPH. W eksperymentach *in vivo* dowiedliśmy, że podawanie apocyniny królikom z cukrzycą prowadzi do znacznego obniżenia glikemii u tych zwierząt. Dzieje się tak najprawdopodobniej dzięki normalizacji szybkości syntezy glukozy *de novo* w nerkach, wynikającej z ograniczenia aktywności obu, cytosolowej i mitochondrialnej, izoform karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej, jednego z kluczowych enzymów glukoneogenezy.

Zważywszy, że w opisywanych badaniach obserwowaliśmy także antyoksydacyjne i nefroprotekcyjne działanie apocyniny *in vivo*, inhibicja oksydazy NADPH wydaje się być obiecującym rozwiązaniem w leczeniu cukrzycy i nefropatii cukrzycowych. Wniosek ten potwierdzają także inni autorzy [Sedeek i wsp. 2012]. Moje badania są kontynuowane w ramach grantu MNiSzW nr N N303 547439 pt. "Inhibicja nerkowej oksydazy NADPH jako potencjalna nowa strategia terapii cukrzycy", w którym modelem badawczym jest szczur ZDF.

## Podsumowanie

We wchodzących w skład osiągnięcia publikacjach, których najważniejsze tezy zostały streszczone powyżej, podjęłam próbę oceny potencjalnej użyteczności wybranych antyoksydantów we wspomaganiu leczenia cukrzycy i nefropatii cukrzycowych. Uzyskane wyniki sugerują, że strategia taka może przynieść określone korzyści terapeutyczne. Obiecująca wydaje się obserwacja, że stosując egzogenne antyoksydanty, można wydatnie zwiększyć zawartość i stan zredukowania glutationu, najważniejszego drobnocząsteczkowego przeciwutleniacza w komórkach ssaków, którego homeostaza także jest drastycznie zaburzona w warunkach stresu oksydacyjnego towarzyszącego cukrzycy. Szczególnie

korzystne działanie mogą przejawiać te spośród przeciwutleniaczy, które – tak jak tauryna – właściwości antyoksydacyjne łączą z działaniem hipoglikemizującym. Ale z pewnością największe nadzieje budzi podejście oparte nie tyle na usuwaniu już powstałych reaktywnych form tlenu, co na ograniczeniu ich wytwarzania, np. w wyniku selektywnego zahamowania aktywności oksydazy NADPH. Co więcej, wyniki badań z zastosowaniem inhibitora oksydazy NADPH dostarczyły przekonujących przesłanek wskazujących na ważną rolę reaktywnych form tlenu w regulacji wytwarzania glukozy przez nerki. Obserwacja ta wydaje się tym istotniejsza, że mechanizmy regulujące proces glukoneogenezy zachodzącej w tych narządach wciąż nie są jeszcze dostatecznie poznane.

### *Piśmiennictwo*

Carpentieri A, Díaz de Barboza G, Areco V, Peralta López M, Tolosa de Talamoni N (2012) New perspectives in melatonin uses. *Pharmacol Res* 65: 437-444

Gill PS, Wilcox CS (2006) NADPH oxidases in the kidney. *Antioxid Redox Signal* 8: 1597-1607

Ito T, Schaffer SW, Azuma J (2012) The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications. *Amino Acids* 42: 1529-1539

Malinska D, **Winiarska K** (2005) Kwas liponowy – charakterystyka i zastosowanie w terapii. *Postepy Hig Med Dosw* 59: 535-543

Petronio MS, Zeraik ML, Fonseca LM, Ximenes VF (2013) Apocynin: chemical and biophysical properties of a NADPH oxidase inhibitor. *Molecules* 18: 2821-2839

Sedeek M, Montezano AC, Hebert RL, Gray SP, Di Marco E, Jha JC, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K, Schiffrin EL, Wilkinson-Berka JL, Touyz RM (2012) Oxidative stress, Nox isoforms and complications of diabetes--potential targets for novel therapies. *J Cardiovasc Transl Res* 5: 509-518

Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM (2009) Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta* 1790: 1149-1160

Stadler K (2012) Oxidative stress in diabetes. *Adv Exp Med Biol* 771: 272-287

Stanton RC (2011) Oxidative stress and diabetic kidney disease. *Curr Diab Rep* 11: 330-336

Szymanski K, **Winiarska K** (2008) [Taurine and its potential therapeutic application]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 62: 75-86



## 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych

Na mój dorobek naukowy składa się 14 prac oryginalnych (jestem pierwszym autorem siedmiu spośród nich), 4 artykuły przeglądowe oraz 14 doniesień zjazdowych. Łączny *impact factor* wynosi 35,274 (po doktoracie - 29,656; indeks Hirscha – 9, cytowania – 225; pkt. MNiSzW – 425. Obecnie jestem kierownikiem jednego i wykonawcą jednego grantu NCN/MNiSzW, w poprzednich latach byłam wykonawcą pięciu grantów MNiSzW/MNiI/KBN.

Moje zainteresowania naukowe od początku dotyczyły zagadnień związanych z regulacją metabolizmu glukozy i aminokwasów w korze nerek, stanowiących główny nurt badań w Zakładzie Regulacji Metabolizmu Instytutu Biochemii UW, który wybrałam na miejsce wykonywania pracy magisterskiej. Moje dwie najwcześniejsze publikacje były poświęcone czynnikom wpływającym na szybkość procesu glukoneogenezy w proksymalnych kanalikach nerkowych królika. W pracy opublikowanej w [Acta Biochim Polon 1997; 44: 323-332] wyjaśniony został mechanizm stymulacji wytwarzania glukozy przez ciała ketonowe, a w publikacji, która ukazała się w [Acta Biochim Polon 1998; 45: 825-831], wykazaliśmy, że wzrost aktywności dehydrogenazy glutaminianowej może przyczyniać się do zwiększenia dostępności prekursorów glukoneogenezy takich jak aminokwasy i glicerol.

Moja praca doktorska traktowała o zależności między aktywnością procesu syntezy glukozy *de novo* a metabolizmem glutationu. Dowiodłam, że intensywna glukoneogeneza pozwala utrzymać wysoki wewnątrzkomórkowy stosunek GSH/GSSG, gdyż dostarcza glukozo-6-fosforanu, który jest następnie wykorzystywany przez dehydrogenazę glukozo-6-fosforanową, kluczowy enzym szlaku pentozofosforanowego, a powstający w tej reakcji NADPH może być zużywany przez reduktazę glutationową do redukcji GSSG [Metabolism 2003; 52: 739-746].

Od tego czasu w centrum moich zainteresowań naukowych pozostaje tematyka stresu oksydacyjnego, a przede wszystkim jego roli w rozwoju cukrzycy i powikłań charakterystycznych dla tej choroby. Oprócz prowadzenia własnych badań, koncentrujących się na ocenie użyteczności antyoksydantów w terapii cukrzycy (ich wyniki stanowią przedmiot osiągnięcia przedstawionego do oceny i zostały obszernie omówione w punkcie 4c), aktywnie uczestniczyłam - i nadal uczestniczę - w innych pracach Zespołu Zakładu Regulacji Metabolizmu, które przyczyniły się m.in. do:

- 1) poznania roli receptorów purynergicznycch w regulacji wytwarzania glukozy w nerkach [Arch Biochem Biophys 2002; 404: 186-196];
- 2) wyjaśnienia wpływu etanolu na aktywność procesu glukoneogenezy oraz wewnątrzkomórkowy stan redoks kanalików kory nerek królika [Alcohol & Alcoholism 2004; 39: 93-100];
- 3) stwierdzenia związku między metabolizmem L-3,4-dihydroksyfenyloalaniny a spadkiem szybkości wytwarzania glukozy w nerkach [Int J Biochem Cell Biol 2005; 37: 1269-1280];
- 4) określenia przydatności związków wanadu, wolframu i molibdenu [Mol Cell Biochem 2004; 261: 9-21] oraz metyloselenocysteiny w terapii cukrzycy [Chem Biol Interact 2009; 177: 161-171];
- 5) dowiedzenia skuteczności antyoksydacyjnego działania melatoniny *in vitro* w hodowlach pierwotnych kanalików nerkowych inkubowanych w warunkach wysokiego stężenia glukozy [J Pineal Res 2007; 42: 203-209];
- 6) zbadania mechanizmu stymulującego działania glikokortykoidów na proces glukoneogenezy w nerkach oraz wpływu tych hormonów na wewnątrzkomórkowy stan redoks i aktywność enzymów antyoksydacyjnych.

Prace te były / są finansowane przez KBN / Ministerstwo Nauki i Informatyzacji / Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego / NCN - granty nr: 6P04A 02408 „Znaczenie metabolizmu aminokwasów w regulacji glukoneogenezy w warunkach normy oraz zaburzeń funkcji nerek” (1995-1997; kierownik: prof. dr hab. J. Bryła); 4P05A 12017 „Regulacja glukoneogenezy w kanalikach nerkowych królika w warunkach normy i cukrzycy doświadczalnej” (1999-2002; kierownik: prof. dr hab. J. Bryła); 3P05A 04925 „Nowe potencjalne leki kontrolujące metabolizm glukozy w wątrobie i nerkach królika w warunkach normy i cukrzycy doświadczalnej” (2003-2006; kierownik: prof. dr hab. J. Bryła); N N303 581239 pt. "Mechanizm stymulacji syntezy glukozy przez glikokortykoidy w nerkach oraz przeciwdziałanie temu procesowi przez obecnie stosowane lub potencjalne leki przeciwcukrzycowe" (2010-2013; kierownik: dr A. Kiersztan).

Rozwijając swoje zainteresowanie problematyką melatoninową, włączyłam się w badania prowadzone w Zakładzie Fizjologii Zwierząt Instytutu Zoologii UW w ramach grantu nr 2P04C 11729 „Zastosowanie melatoniny i triterpenoidów roślinnych w diecie jako czynników modulujących przebieg doświadczalnie wywołanego zapalenia jelita grubego myszy” (2005-2008; kierownik: prof. dr hab. K. Skwarło-Sońta). Natomiast moje

doświadczenie w badaniu metabolizmu aminokwasów stało się podstawą do podjęcia współpracy z Zakładem Bioenergetyki Roślin Instytutu Biologii Eksperymentalnej i Biotechnologii Roślin UW i udziału w grantie nr N N303 396136 "Modyfikacje metabolizmu oksydacyjnego u *Arabidopsis thaliana* pod wpływem różnych form żywienia azotowego" (2009-2012; kierownik: dr B. Szal).

Obecnie jestem kierownikiem grantu MNiSzW nr N N303 547439 pt. "Inhibicja nerkowej oksydazy NADPH jako potencjalna nowa strategia terapii cukrzycy". Prowadząc badania w ramach tego projektu, nawiązałam współpracę naukową z Katedrą i Zakładem Biofizyki Drugiego Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (w zakresie badań nad metabolizmem kolagenu w tkance łącznej szczurów z cukrzycą typu 2) oraz Zakładem Patologii Zwierząt Egzotycznych, Laboratoryjnych i Nieudomowionych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW w Warszawie (w zakresie badań nad zmianami patostomatologicznymi u szczurów z cukrzycą typu 2).

