

Załącznik 2A

dr n. med. Marcin Magierowski

AUTOREFERAT
do wniosku o wszczęcie przewodu habilitacyjnego

Katedra Fizjologii
Wydział Lekarski
Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum w Krakowie

Kraków, luty 2019

1. Imię i nazwisko

Marcin Magierowski

2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe

- Dyplom doktora nauk medycznych; stopień doktora nauk medycznych nadany z wyróżnieniem przez Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum w Krakowie (wrzesień 2016); tytuł rozprawy doktorskiej: „*Siarkowodór w protekcji błony śluzowej żołądka przed uszkodzeniami wywołanymi przez czynniki wrzodotwórcze w modelach eksperymentalnych*”; promotor: prof. dr hab. Tomasz Brzozowski
- Dyplom magistra analityki medycznej; Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum w Krakowie (lipiec 2011); promotor pracy magisterskiej: prof. dr hab. Gabriel Nowak

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych oraz pracy naukowej***Praca naukowa w ośrodkach krajowych:***

- 11. 2018- do chwili obecnej: adiunkt i p. o. kierownika Pracowni Diagnostyki Izotopowej (*Zakład Inżynierii Genetycznej, GMM kat. II*), Katedra Fizjologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum
- 01. 2018- do chwili obecnej: kierownik zespołu oraz grantu badawczego Lider (LIDER/9/0055/L-8/16/NCBR/2017) finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju i realizowanego w Uniwersytecie Jagiellońskim - Collegium Medicum
- 11. 2015- 10. 2018: asystent naukowo-dydaktyczny; Katedra Fizjologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum
- 01. 2012- 09. 2015: pracownik naukowo-techniczny (niepełny wymiar zatrudnienia); Katedra Fizjologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum
- 10. 2011- 09. 2015: studia doktoranckie; Wydział Lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum

Aktywność naukowa w ośrodkach zagranicznych:

- 08. 2017- 11. 2017: Laboratory of Gastroenterology and Hepatology, **Erasmus MC**, Rotterdam (Holandia); (*postdoctoral visiting researcher (Principal Investigator)*), realizacja części grantu Sonata z Narodowego Centrum Nauki; liderzy grupy badawczej: dr Marcin Magierowski, prof. Maikel Peppelenbosch)
- 08. 2016- 11. 2016: Laboratory of Gastroenterology and Hepatology, **Erasmus MC**, Rotterdam (Holandia); (stypendysta (*postdoctoral visiting researcher*) w ramach programu Etiuda z Narodowego Centrum Nauki; lider grupy badawczej: dr Ron Smits)
- 05. 2016- 06. 2016: Dipartimento di Farmacologia Sperimentale, **Universita degli Studi di Napoli- Federico II**, Neapol (Włochy); (*visiting researcher*; lider grupy: prof. Giuseppe Cirino)
- 07. 2014- 10. 2014: Wellcome Trust Centre for Mitochondrial Research, **Newcastle University**, Newcastle (Wielka Brytania); (*visiting researcher*; liderzy grupy badawczej: prof. Robert Lightowlers oraz prof. Zofia Chrzanowska-Lightowlers)
- 07. 2013- 09. 2013: Farncombe Family Digestive Health Research Institute, **McMaster University**, Hamilton, Kanada (*visiting researcher*; lider grupy badawczej: prof. John L Wallace)

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.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego:

„Tlenek węgla oraz siarkowodór w leczeniu doświadczalnych wrzodów błony śluzowej żołądka oraz w redukcji gastrotoksyczności niesteroidowych leków przeciwzapalnych”

b) autorzy, tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa:

1. **Magierowski M***, Magierowska K, Hubalewska-Mazgaj M, Sliwowski Z, Ginter G, Pajdo R, Chmura A, Kwiecien S, Brzozowski T. Carbon monoxide released from its pharmacological donor, tricarbonyldichlororuthenium (II) dimer, accelerates the healing of pre-existing gastric ulcers. *British Journal of Pharmacology*. 2017 October; 174(20):3654-3668. doi: 10.1111/bph.13968
Impact Factor: 6.81; Punkty MNiSW: 40
2. **Magierowski M***, Magierowska K, Hubalewska-Mazgaj M, Surmiak M, Sliwowski Z, Wierdak M, Kwiecien S, Chmura A, Brzozowski T. Cross-talk between hydrogen sulfide and carbon monoxide in the mechanism of experimental gastric ulcers healing, regulation of gastric blood flow and accompanying inflammation. *Biochemical Pharmacology*. 2018 March; 149:131-142. doi: 10.1016/j.bcp.2017.11.020
Impact Factor: 4.235; Punkty MNiSW: 40
3. Magierowska K, Bakalarz D, Wójcik D, Chmura A, Hubalewska-Mazgaj M, Licholai S, Korbut E, Kwiecień S, Sliwowski Z, Ginter G, Brzozowski T, **Magierowski M***. Time-dependent course of gastric ulcer healing and molecular markers profile modulated by increased gastric mucosal content of carbon monoxide released from its pharmacological donor. *Biochemical Pharmacology*. 2019 February; 163: 71-83. pii: S0006-2952(19)30049-8. doi: 10.1016/j.bcp.2019.02.011.
Impact Factor: 4.235; Punkty MNiSW: 40

4. **Magierowski M***, Magierowska K, Surmiak M, Hubalewska-Mazgaj M, Kwiecień S, Wallace JL, Brzozowski T. The effect of hydrogen sulfide-releasing naproxen (ATB-346) vs. naproxen on formation of stress-induced gastric lesions, regulation of systemic inflammation, hypoxia and alterations in gastric microcirculation. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2017 October; 68(5):749-756

Impact Factor: 2.478; Punkty MNiSW: 25

*- autor korespondencyjny

sumaryczny wskaźnik Impact Factor osiągnięcia naukowego: **17,758**

łączna liczba punktów MNiSW dla osiągnięcia naukowego: **145**

c) omówienie cyklu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Endogenne gazowe mediatory, takie jak siarkowodór (H₂S) i tlenek węgla (CO), podobnie jak tlenek azotu (NO) pełnią istotną, często korzystną rolę w fizjologii człowieka i patofizjologii wielu schorzeń. Badania ostatnich lat wykazały, że te gazowe molekuly wykazują działanie naczyniorozszerzające, przeciwzapalne oraz redukują szkodliwe konsekwencje stresu oksydacyjnego. W związku z powyższym, zdefiniowano strukturalnie oraz opracowano funkcjonalnie szereg związków farmakologicznych, które uwalniają wspomniane powyżej mediatory. Przykładem takich substancji jest uwalniający CO, dimer trikarbonylodichlororutenu (CORM-2, z j. ang. *CO releasing molecule-2*), czy też uwalniający H₂S, wodorosiarczek sodu (NaHS) oraz 4-hydroksytiobenzamid. Udowodniono, również w moich badaniach, że dożołądkowa aplikacja tych związków uwalniających H₂S lub CO wykazuje działanie gastroprotekcyjne względem doświadczalnych uszkodzeń błony śluzowej żołądka szczurzego, indukowanych ekspozycją zwierząt na ostry stres, ischemię z reperfuzją, etanol oraz przede wszystkim na wrzodotwórcze działanie leków z grupy bisfosfonianów lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), takich jak powszechnie stosowana aspiryna. Wykazano, że to ochronne działanie H₂S oraz CO produkowanych endogennie lub uwalnianych z egzogennych donorów polega na zwiększaniu żołądkowego przepływu krwi i usprawnieniu regulacji mikrokrążenia żołądkowego oraz modulacji szeregu szlaków molekularnych przez te gazowe molekuly, prowadzących do wzmocnienia integralności błony śluzowej żołądka pomimo narażenia na wspomniane powyżej czynniki uszkadzające. Z tego

względu, w ostatnich latach zaprojektowano szereg hybrydowych pochodnych m. in. NLPZ, które uwalniają H_2S w celu zredukowania gastrotoksycznego działania tych farmaceutyków, których mechanizmy działania w obrębie przewodu pokarmowego nie zostały w pełni zbadane. Ponadto, pomimo ewidentnego udowodnienia gastroprotekcijnego działania CO oraz H_2S , wpływ farmakologicznych donorów tych molekuł i ich potencjał terapeutyczny względem procesu gojenia się uprzednio istniejących zmian wrzodowych błony śluzowej żołądka nie został wystarczająco zbadany. Zgłębienie tych aspektów było głównym obiektem moich badań kontynuowanych po uzyskaniu stopnia doktora.

Cykl publikacji wymienionych jako osiągnięcie naukowe po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, będące podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego zawiera wyniki badań, które pozwoliły zdefiniować potencjał terapeutyczny donorów CO oraz porównawczo H_2S w leczeniu przewlekłych uszkodzeń wrzodowych błony śluzowej żołądka oraz znacząco zgłębić mechanizmy gastroochronnego działania tych molekuł względem polekowych uszkodzeń błony śluzowej żołądka.

Pionierską i bardzo istotną częścią mojego osiągnięcia badawczego jest wykazanie po raz pierwszy, że codzienne dożołądkowe podawanie CORM-2 uwalniającego CO dawkozależnie przyspiesza gojenie przewlekłych, uprzednio wywołanych aplikacją kwasu octowego wrzodów żołądka w zwierzęcym modelu eksperymentalnym *in vivo*, najdokładniej odzwierciedlającym proces gojenia się tego typu uszkodzeń w obrazie choroby wrzodowej obserwowanej klinicznie u ludzi (publikacja 1). Mechanizm terapeutycznego działania CO, uwalnianego ze związku CORM-2 po codziennej aplikacji przez okres 9 dni, oraz produkowanego endogennie wskutek aktywności oksygenazy hemowej-1 (OH-1) jest związany m.in. ze wzrostem mikrokrażenia żołądkowego, aktywnością ATP-zależnych kanałów potasowych, zahamowaniem odpowiedzi zapalnej, regulacją ekspresji czynników angiogennych, wzrostu ekspresji mRNA i białka dla czynników wzrostu i ich receptorów w warstwie granicznej (obrzeże) chronicznego owrzodzenia błony śluzowej żołądka (publikacja 1). W dalszej kolejności, moje badania udowodniły po raz pierwszy, że analogicznie jak CO, H_2S uwalniany z NaHS podawanego codziennie dożołądkowo przyspiesza gojenie się chronicznych wrzodów żołądka (publikacja 2). Korzystny efekt działania donora CO na proces gojenia się tych uszkodzeń jest niezależny od biosyntezy endogennego H_2S , natomiast co ciekawe, NaHS nie wykazał działania terapeutycznego po farmakologicznym zablokowaniu szlaku endogennej produkcji CO (publikacja 2). Wyniki te sugerują, że jest możliwa wzajemna interakcja tych dwóch gazowych mediatorów H_2S i CO w regulacji procesu gojenia się chronicznych wrzodów żołądka. Niemniej jednak, zaobserwowałem, że u zwierząt z chronicznym wrzodem żołądka, H_2S

uwalniany z NaHS znacznie efektywniej działa przeciwzapalnie na poziomie systemowym, niż CO uwalniany z CORM-2, redukując stężenie 5-ciu z 12-tu zbadanych cytokin pro- i przeciwzapalnych we krwi. Natomiast, dla CORM-2 zaobserwowano spadek stężenia dla 2-ch cytokin (publikacja 2).

Proces gojenia się wrzodów żołądka może być generalnie podzielony na fazę wczesną, pośrednią oraz późną. Pierwszy etap, trwający do około 3 dni od powstania patologicznej zmiany w postaci ubytku błony śluzowej w miejscu aplikacji kwasu octowego od strony błony surowiczej, charakteryzuje nasilenie się stanu zapalnego, pojawienie się zmian nekrotycznych w tkance oraz tworzenie się tkanki ziarninowej. Kolejna faza, obejmująca czas od około 4 do 10 dni, jest etapem, w którym obserwowana jest migracja komórek epitelialnych z obrzeża wrzodu do tzw. niszy wrzodowej oraz nasilony jest proces angiogenezy. Faza późna to odbudowa i regeneracja uszkodzonej struktury błony śluzowej i podśluzowej, wyraźnie widoczna zwłaszcza po 12-14 dniach, niemniej trwająca nawet do 140 dni. Warto zaznaczyć, że każdy z tych etapów cechuje się również szeregiem zmian w profilu ekspresji poszczególnych szlaków oraz biomarkerów zaangażowanych we wspomniane procesy regeneracyjne błony śluzowej żołądka. Można tutaj zaliczyć: 1) czynniki regulujące angiogenezę, takie jak VEGF oddziałujący na receptory VEGFR1 i VEGFR2, oraz PDGF, 2) czynniki wzrostu, takie jak IGF-1, HGF i EGF, czy też 3) peptydy anty-oksydacyjne lub pro- i przeciwzapalne, np. aneksyna-1, TGF- β , IL-10, Nrf2, OH-1, HIF-1 α , oraz izoformy enzymów szlaku biosyntezy prostaglandyn, w tym COX-1 i COX-2. Uwzględnienie dynamiki i poznanie kompleksowości fizjologicznego mechanizmu gojenia się chronicznych wrzodów żołądka wydaje się niezbędne dla pełnego zrozumienia potencjału terapeutycznego związków farmakologicznych mogących przyspieszać ten proces. Dlatego też, w moich badaniach skoncentrowałem się na zaobserwowaniu i zdefiniowaniu zmian w profilu ekspresji/produkcji powyższych markerów molekularnych pod wpływem zwiększonej biodostępności CO w błonie śluzowej żołądka i/lub na poziomie systemowym na każdym z 3 etapów procesu gojenia się wrzodów żołądka (publikacja 3). W publikacji nr 3 wykazano, że CO uwalniany z CORM-2 przyspiesza gojenie się wrzodów makro- i mikroskopowo już po 6 dniach codziennej aplikacji tego związku. Towarzyszył temu np. wzrost ekspresji przeciwzapalnej aneksyny-1, HIF-1 α , OH-1, HGF, IGF-1, VEGFR1 oraz VEGFR2 w błonie śluzowej żołądka i wzrost stężenia IL-10 we krwi obserwowany już w 3 dniu i utrzymujący się również w dniu 6 od wywołania uszkodzenia przez nasurowicówkową aplikację kwasu octowego. W warunkach gojenia się uszkodzenia wrzodowego w grupach, które nie były traktowane CORM-2, znacznej części tych zmian nie odnotowano w ogóle, lub obserwowano te zmiany w znacznie odleglejszym czasie

(publikacja 3). Dlatego też, wyniki tych badań wzmocniły wcześniejsze wnioski (publikacja 1, publikacja 2), wyjaśniając dynamiczny, ale zarazem zależny od czasu mechanizm terapeutycznego działania CO uwalnianego z odpowiedniego farmakologicznego donora, z uwzględnieniem kluczowych ścieżek molekularnych zaangażowanych w proces gojenia się wrzodów żołądka.

Ponadto, w ramach kontynuacji nawiązanej uprzednio współpracy, uczestniczyłem w przedklinicznych badaniach nad opatentowaną przez Prof. John'a L. Wallace'a i Prof. Giuseppe Cirino oraz współpracowników innowacyjną pochodną naproksenu uwalniającą H₂S (ATB-346), którą cechuje lepsze działanie przeciwzapalne oraz znacznie mniej skutków ubocznych w porównaniu do formy macierzystej tego leku (publikacja 4). Ten nowy lek, będący już na etapie badań klinicznych w kierunku schorzeń prozapalnych, w tym m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów, wykazuje znacznie mniej skutków ubocznych w porównaniu do formy macierzystej naproksenu obciążonego dużą gastrotoksycznością. W swoich badaniach wykazałem, że podawanie ATB-346 zapobiega spadkowi przepływu krwi mierzonego w obrębie mikrokrążenia żołądkowego i nie osłabia błony śluzowej żołądka w porównaniu do klasycznego naproksenu, znanym z działania ubocznego na przewód pokarmowy, co manifestowało się jako spadek liczby uszkodzeń powstałych po ekspozycji szczurów rasy Wistar na ostry stres (publikacja 4). Wspomniane badania dowiodły, że ochronny efekt zaobserwowano również gdy klasyczny naproksen był podawany w kombinacji z uwalniającym H₂S związkiem NaHS (publikacja 4). Dodatkowo, po aplikacji ATB-346 zaobserwowano zwiększoną ekspresję białka dla czynnika jądrowego Nrf-2 oraz enzymu OH-1, biorących udział w endogennej produkcji CO (publikacja 4). Wskazało to po raz pierwszy w tym modelu na zaangażowanie tego drugiego endogennego gazowego mediatora w zmniejszoną w stosunku do klasycznego naproksenu gastrotoksyczność ATB-346 (publikacja 4). Moje badania wykazały również, że związek ATB-346 w odróżnieniu od klasycznego naproksenu, cechuje silne działanie przeciwzapalne, ponieważ po jego dożołądkowej aplikacji nie tylko zmalała liczba uszkodzeń stresowych błony śluzowej żołądka, ale również odnotowano spadek stężenia 8-iu z 11-tu badanych cytokin pro- i przeciwzapalnych we krwi zwierząt w tym modelu eksperymentalnym (publikacja 4).

Podsumowując, opisane powyżej wyniki wskazują na implikacje terapeutyczne z możliwością translacji tych doświadczalnych badań przedklinicznych w dalszej perspektywie do kliniki. Prace te podkreślają również racjonalność prowadzenia dalszych prac nad nowymi formami leków i dalszego rozwoju NLPZ uwalniających bioaktywne cząsteczki gazowe. Działania uboczne tych farmaceutyków względem przewodu pokarmowego mogą być

zredukowane lub wyeliminowane poprzez wykorzystanie właściwości ochronnych H₂S oraz CO uwalnianych z odpowiedniej komponenty dołączonej do macierzystych form tych leków (publikacja 4). Znalazło to potwierdzenie w przypadku naproksenu uwalniającego H₂S (ATB-346), który obiecująco przechodzi przez kolejne etapy badań klinicznych. Również, wspomniana koncepcja uwalniania gazowych molekuł z innych potencjalnych związków ulcerogennych, może mieć chociażby zastosowanie w leczeniu pacjentów z osteoporozą, u których jako przeciwwskazanie stosowania alendronianu lub innych leków z grupy bisfosfonianów uznaje się osłabienie bariery ochronnej błony śluzowej przewodu pokarmowego. Hipoteza ta została zweryfikowana w ramach prowadzonych przeze mnie innych badań, opisanych w dalszej części niniejszego Załącznika. Sięgając dalej, nie można wykluczyć, że nowe pochodne NLPZ uwalniające CO lub H₂S mogą mieć szersze zastosowanie terapeutyczne, również w leczeniu lub prewencji innych schorzeń układu pokarmowego, w tym stanów przedrakowych oraz nowotworów błony śluzowej przełyku. Udowodnienie w cyklu prac stanowiących moje osiągnięcie naukowe, że codzienne stosowanie związków farmakologicznych uwalniających CO oraz porównawczo donora H₂S przyspiesza gojenie chronicznych wrzodów żołądka (publikacja 1-3), w dalszej perspektywie może wpłynąć na rozwój farmakologii nie tylko choroby wrzodowej, ale też innych schorzeń górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych oraz informacje dodatkowe

a) Analiza bibliometryczna

- łączny *Impact Factor* dla wszystkich publikacji: 113.544 (łącznie z osiągnięciem naukowym)
- łączna liczba punktów MNiSW dla wszystkich publikacji: 1061 (łącznie z osiągnięciem naukowym)
- **indeks cytowań *h*** wg Web of Science: 14 (liczba cytowań: 480), wg bazy Scopus: 15 (liczba cytowań: 517)
- łączna liczba oryginalnych i przeglądowych publikacji naukowych wynosi 36 (z czego 34 z listy Journal Citation Reports), w tym **17 jako pierwszy lub ostatni i/lub korespondencyjny autor**

b) Projekty badawcze

Kierownik projektu:

- „*Nowe pochodne niesteroidowych leków przeciwzapalnych uwalniające siarkowodór w leczeniu oraz prewencji schorzeń błony śluzowej przełyku*”; nr: LIDER/9/0055/L-8/16/NCBR/2017 (Lider- **Narodowe Centrum Badań i Rozwoju**); lata realizacji: 01.2018- w trakcie
- “*Siarkowodór jako endogenna molekula ochronna w patofizjologii rozwoju przełyku Barretta*”; nr: UMO-2016/23/D/NZ4/01913 (Sonata- **Narodowe Centrum Nauki**); lata realizacji: 07.2017- w trakcie
- „*Tlenek węgla (CO) jako fizjologiczny czynnik gastroprotekcyny i modulujący aktywność enzymów szlaku syntezy siarkowodoru (H₂S) w eksperymentalnym modelu aspirynowych uszkodzeń błony śluzowej żołądka*”; nr: UMO-2014/15/N/NZ4/04564 (Preludium- **Narodowe Centrum Nauki**); lata realizacji: 2015-2017
- „*Siarkowodór w protekcji błony śluzowej żołądka przed uszkodzeniami wywołanymi przez czynniki wrzodotwórcze w modelach eksperymentalnych*”; nr: UMO-2015/16/T/NZ4/00176 (stypendium doktorskie i wyjazdowe Etiuda- **Narodowe Centrum Nauki**); lata realizacji: 2015-2016
- „*Protekcjne oraz lecznicze działanie di- oraz trisiarczku diallylowego jako donora stabilnego siarkowodoru (H₂S) w eksperymentalnym modelu przełyku Barrett'a*”; nr: K/DSC/003588 (dotacja celowa z MNiSW na rozwój młodych naukowców); lata realizacji: 2016-2018
- „*Siarkowodór w gastroprotekcji błony śluzowej żołądka*”; nr: K/DSC/001380 (dotacja celowa z MNiSW na rozwój młodych naukowców); lata realizacji: 2013-2015

Wykonawca grantów badawczych (z pominięciem projektów finansowanych w ramach dotacji celowej oraz dotacji statutowej MNiSW):

- „*Rola tkanki tłuszczowej krezki oraz osi mięsni- tkanka tłuszczowa w przebiegu eksperymentalnego zapalenia okrężnicy u myszy z normalną wagą i otyłością indukowaną dietą wysoko-tłuszczową*”; nr: 2013/09/B/NZ4/01566 (Opus- **Narodowe Centrum Nauki**); 2014-2018

- „*Rola egzogennej i endogennej fosfatazy alkalicznej w przebiegu eksperymentalnego zapalenia okrężnicy u myszy karmionych dietą wysokotłuszczową*”; nr: 2015/19/B/NZ4/03130 (Opus- Narodowe Centrum Nauki); 2016-w trakcie realizacji

c) Opis głównych obszarów badań naukowych (poza osiągnięciem)

Poza pracami zaliczonymi jako osiągnięcie naukowe, prowadzone przeze mnie badania można tematycznie zakwalifikować do dziedziny gastroenterologii doświadczalnej ponieważ dotyczą fizjologii i patofizjologii schorzeń błony śluzowej górnego oraz dolnego odcinka przewodu pokarmowego badanych w modelach eksperymentalnych na poziomie czynnościowym, biochemicznym oraz molekularnym. Prace te w większości są powiązane z tematyką osiągnięcia naukowego i mają szczególnie na celu wyjaśnienie mechanizmów gastroprotekcynowego oraz terapeutycznego działania tych gazowych mediatorów uwalnianych z farmakologicznych donorów oraz produkowanych endogennie w błonie śluzowej przewodu pokarmowego. Badania te skupiają się również na wzajemnej interakcji tych gazowych molekuł. Efektem prowadzonych prac naukowych jest wiele publikacji naukowych w czasopiśmie z listy filadelfijskiej w dziedzinie gastroenterologii, patofizjologii, biologii molekularnej oraz farmakologii.

W swoich projektach wykorzystuję m.in. zwierzęce modele badawcze uszkodzeń błony śluzowej przewodu pokarmowego, naśladujące w możliwie najwierniejszy sposób, patologię ludzką i umożliwiające translację tych wyników i ich praktyczne zastosowanie w warunkach klinicznych. W swoich badaniach staram się szczegółowo zdefiniować mechanizmy biorące udział w gastroprotekcynowym działaniu CO, H₂S oraz NO na poziomie czynnościowym oraz molekularnym.

Poza pracami wymienionymi jako osiągnięcie naukowe w niniejszym autoreferacie, oryginalne wyniki moich badań wykazały, że zwiększona biodostępność H₂S produkowanego endogennie lub uwalnianego z NaHS przyspiesza gojenie oraz zapobiega progresji oksydacyjnych ischemiczno-reperfuzyjnych (I/R) uszkodzeń błony śluzowej żołądka do chronicznych wrzodów (doi: 10.3390/molecules22020295). Ponadto, w dotychczasowym moim dorobku, znajduje się 6 prac oryginalnych, dokumentujących protekcyjne działanie H₂S oraz CO względem uszkodzeń błony śluzowej żołądka wywołanych poprzez ekspozycję na ogólnoustrojowy stres oraz w wyniku dożołądkowej aplikacji 75% etanolu, szczegółowo zgłębiając mechanizmy działania tych gazowych molekuł (doi: 10.3390/ijms19102960; doi:10.3390/molecules22040530; J Physiol Pharmacol. 2016, 67(5):717-729; doi:10.3390/ijms17040442; doi:10.1371/jour-

nal.pone.0140493; doi:10.1371/journal.pone.0118972.). W 4 z tych publikacji jestem pierwszym i/lub autorem korespondencyjnym. Ponadto, udowodniłem m.in., że H₂S oraz CO, uwalniane odpowiednio ze związków, NaHS oraz CORM-2 działają protekcyjnie względem uszkodzeń błony śluzowej żołądka wynikających z aplikacji klasycznego NLPZ, jakim jest aspiryna, bądź alendronianu, stosowanego u pacjentów cierpiących na osteoporozę, którego stosowanie jest ograniczone przez wspomniane wcześniej skutki uboczne tego leku względem przewodu pokarmowego (doi: 10.1007/s10620-016-4280-5; doi: 10.1016/j.phrs.2016.11.001.; doi: 10.1007/s00535-017-1323-4). Tym samym zweryfikowałem wzajemną interakcję tych endogennych mediatorów w ostrych modelach polekowych uszkodzeń błony śluzowej żołądka publikując swoje wyniki jako pierwszy i korespondencyjny autor w prestiżowym *Pharmacological Research* (doi: 10.1016/j.phrs.2016.11.001) oraz *Journal of Gastroenterology* (doi: 10.1007/s00535-017-1323-4).

Podczas mojej pracy naukowej w Farncombe Family Digestive Health Research Institute, McMaster University w Kanadzie, uczestnicząc w międzynarodowym badaniu wykazałem, że przeciwzapalne działanie farmakologicznie uwalnianego H₂S wynika z hamowania mieloperoksydazy w błonie śluzowej przewodu pokarmowego oraz w izolowanych neutrofilach. Wyniki tych prac zostały opublikowane w prestiżowym *British Journal of Pharmacology* (doi: 10.1111/bph.12769).

Ponadto, w przeprowadzonych badaniach wykazaliśmy również, że hamująca syntazę NO, asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) osłabia barierę ochronną błony śluzowej żołądka względem uszkodzeń indukowanych ekspozycją na ischemię z reperfuzją (doi: 10.3390/ijms15034946). Dodatkowo w ramach badań dotyczących ADMA, ukazały się też prace poglądowe i oryginalne, w których jestem współautorem (doi: 10.2174/1381612811306010090; *J Physiol Pharmacol.* 2012, 63 (5): 515-24).

Obecnie koncentruję swoje zainteresowania badawcze na potencjale terapeutycznym oraz określeniu fizjologicznego działania H₂S oraz jego farmakologicznych donorów w prewencji oraz patogenezie schorzeń błony śluzowej przelyku takich jak np. przelyk Barretta, wykorzystując zaawansowane techniki biologii molekularnej (m.in. edycja DNA z użyciem systemu CRISPR/Cas9) i modele badawcze z wykorzystaniem ludzkich linii komórkowych, poznane w czasie naukowych wyjazdów zagranicznych do Newcastle University w Wielkiej Brytanii oraz Erasmus MC w Holandii. W związku z tym kontynuuję współpracę z Laboratory of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC w Rotterdamie w ramach realizowanego pod moim kierownictwem grantu badawczego Sonata przyznanego przez Narodowe Centrum Nauki.

W dalszym ciągu, moje prace skupiają się na zdefiniowaniu nowego zastosowania klinicznego dla pochodnych NLPZ uwalniających siarkowodor w farmakologii schorzeń przewlekłych błony śluzowej przewodu pokarmowego, prowadzonych w ramach kierowanego przeze mnie grantu badawczego Lider, finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

Warto podkreślić, że moje badania nad H₂S oraz CO zaowocowały również licznymi pracami poglądowymi, w których jestem pierwszym i/lub korespondencyjnym autorem lub współautorem, opublikowanymi w czasopismach zagranicznych oraz krajowych z listy JCR (doi: 10.1016/j.phrs.2018.01.008; doi: 10.2174/1381612823666170220160222; doi: 10.3390/molecules20059099; Postepy Hig Med Dosw. 2013, 67:150-6; doi: 10.5604/17322693.1087527).

Uczestniczyłem i uczestniczę również jako wykonawca w wielu projektach finansowanych w ramach dotacji celowej dla młodych naukowców oraz dotacji statutowej dotyczących różnych tematów w dziedzinie fizjologii i patofizjologii przewodu pokarmowego oraz mechanizmach szeroko pojętej gastroprotekcji, realizowanych w Katedrze Fizjologii UJCM w Krakowie. Owocem tych badań są prace oryginalne i poglądowe, których jestem pierwszym lub współautorem (Pol Arch Med Wewn. 2015, 125(3):191-8; J Physiol Pharmacol. 2014, 65(5): 613-22; doi: 10.3390/ijms19072033; J Physiol Pharmacol. 2012, 63 (2): 143-51; Przegl Lek. 2013, 70: 942-946; J Physiol Pharmacol. 2016, 67(2):261-75; Przegl Lek. 2018, 75, 7, 332-338; doi: 10.1007/s00535-017-1385-3). Jestem wykonawcą projektów badawczych finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki i prowadzonych w Katedrze Fizjologii UJCM w Krakowie pod kierownictwem Prof. Tomasza Brzozowskiego, dotyczących roli wysiłku fizycznego, tkanki tłuszczowej krezki, endogennej fosfatazy alkalicznej oraz osi mięśnie-tkanka tłuszczowa w przebiegu eksperymentalnego zapalenia okrężnicy. Efektem tych projektów są liczne prace oryginalne i poglądowe, których jestem współautorem (doi:10.1155/2015/605071; doi:10.2174/1381612824666180522103759; doi:10.1155/2017/9074601; doi:10.1016/j.pharep.2016.04.009; doi:10.3390/nu9040410).

Reasumując, moje zainteresowania naukowo-badawcze dotyczą ściśle fizjologii oraz patofizjologii całego przewodu pokarmowego oraz mają na celu szczególnie określenie roli endogennych gazowych mediatorów, H₂S oraz CO w patogenezie wrzodowych uszkodzeń błony śluzowej żołądka i rozwoju metaplastji błony śluzowej przełyku w wyniku zapalenia refluksowego w modelach eksperymentalnych, poprzez zdefiniowanie na poziomie czynnościowym, molekularnym i biochemicznym mechanizmów zaangażowanych w aktywność i wzajemną interakcję tych molekuł. W swoich badaniach dążę również do

określenia potencjału wdrożeniowego dotychczasowych obserwacji, mając na uwadze wartości praktyczne tych badań w kontekście poszerzenia wiedzy z dziedziny gastroenterologii doświadczalnej i w perspektywie możliwości ich zastosowania w farmakologii przewodu pokarmowego.

(Szczegóły dotyczące wszystkich wymienionych powyżej publikacji, dodatkowych osiągnięć i aktywności naukowych, nagród i wyróżnień, aktywności dydaktycznej i organizacyjnej są zawarte w Załączniku 3).

Marcin Magierowski