

*Załącznik nr 2 do wniosku o postępowanie habilitacyjne.*

# **Autoreferat**

**dr Cezary Sławomir Skobowiat**

*Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu*

Bydgoszcz 2015

**1. Imię i nazwisko.**

Cezary Sławomir Skobowiat

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

- 2008, Stopień naukowy: doktor nauk weterynaryjnych w zakresie fizjologii zwierząt, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski (UWM) w Olsztynie; tytuł rozprawy doktorskiej: „Zmienność fenotypowa neuronów pnia współczulnego zaopatrujących okrężnicę zstępującą świni pod wpływem aksotomii lub stanu zapalnego”
- 2002, Tytuł naukowy: lekarz weterynarii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, UWM w Olsztynie

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

- 01.05.2015 – Obecnie, Katedra i Zakład Farmakodynamiki i Farmakologii Molekularnej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
- 01.10.2009 – 31.12.2014, Postdoctoral Researcher, Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN, USA
- 01.08.2009 – 30.09.2012, Adiunkt, Katedra Fizjologii Klinicznej (KFK), Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski (UWM) w Olsztynie
- 01.07.2008 – 31.07.2009, Asystent, KFK, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, UWM w Olsztynie
- 16.10.2007 – 30.06.2008, Specjalista, KFK, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, UWM w Olsztynie
- 01.10.2003 – 15.10.2008, Doktorant, KFK, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, UWM w Olsztynie
- 01.10.2002 – 31.09.2003, Asystent, Zakład Patologii Rozrodu, Polska Akademia Nauk w Olsztynie

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/artystycznego.

Osiągnięcie stanowi cykl publikacji powiązanych tematycznie pod wspólnym tytułem:

**„Promieniowanie ultrafioletowe jako modulator szlaków neuroendokrynologicznych zaangażowanych w utrzymanie homeostazy skórnej oraz ogólnoustrojowej.”**

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem 4 oryginalnych prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports (JCR)*, których sumaryczny IF wynosi **17.300** a łączna liczba punktów MNiSW to **150.000**. Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk weterynaryjnych.

b) Autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy.

Wykaz publikacji wchodzących w skład cyklu:

1. **Skobowiat C**, Slominski AT. UVB Activates Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in C57BL/6 Mice. *Journal of Investigative Dermatology*, 2015, 135(6):1638-48. (MNiSW **50**, IF **6.372**).

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współtworzeniu koncepcji, zaplanowaniu doświadczeń, wykonaniu eksperymentów, analizie uzyskanych wyników, napisaniu manuskryptu, przygotowaniu rycin oraz zapewnieniu integralności całego manuskryptu. Mój proporcjonalny udział w realizacji pracy szacuję na 85%.*

2. **Skobowiat C**, Nejadi R, Lu L, Williams RW, Slominski AT. Genetic variation of the cutaneous HPA axis: An analysis of UVB-induced differential responses. *Gene*, 2013, 530(1):1-7. (MNiSW **20**, IF **2.082**).

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współtworzeniu koncepcji, zaplanowaniu doświadczeń, częściowym wykonaniu eksperymentów, analizie uzyskanych wyników, analizie statystycznej, współtworzeniu manuskryptu oraz przygotowaniu rycin, wykresów oraz tabel. Mój proporcjonalny udział w realizacji pracy szacuję na 75%.*

3. **Skobowiat C**, Sayre RM, Dowdy JC, Slominski AT. Ultraviolet radiation regulates cortisol activity in a waveband dependent manner in human skin ex-vivo. *British Journal of Dermatology*, 2013, 168(3):595-601. (MNiSW **40**, IF **4.100**).

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współtworzeniu koncepcji, zaplanowaniu doświadczeń, wykonaniu eksperymentów, analizie uzyskanych wyników, analizie statystycznej, współtworzeniu manuskryptu oraz przygotowaniu rycin, tabel i wykresów. Mój proporcjonalny udział w realizacji pracy szacuję na 75%.*

4. **Skobowiat C**, Dowdy JC, Sayre RM, Tuckey RC, Slominski A. Cutaneous hypothalamic pituitary adrenal axis homologue - regulation by ultraviolet radiation. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 2011, 301(3):E484-E493. (MNiSW **40**, IF **4.746**).

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu doświadczeń, wykonaniu eksperymentów, analizie uzyskanych wyników, współtworzeniu manuskryptu oraz przygotowaniu rycin i wykresów. Mój proporcjonalny udział w realizacji pracy szacuję na 70%.*

Oświadczam, iż w wyżej wymienionych pracach współtworzyłem koncepcje badań (wraz z Prof. AT. Słomińskim), projektowałem doświadczenia, byłem głównym wykonawcą eksperymentów badawczych oraz dokonałem ich opisu, analizy i interpretacji, za wyjątkiem:

- Pomiaru intensywności promieniowania lamp UV (poz. 3-4 dla Dr JC. Dowdy i Dr RM. Sayre)
- Technicznej pomocy laboratoryjnej (poz. 2 dla Dr R. Nejadi i Dr L. Lu)
- Pomocy redakcyjnej tekstów do publikacji (poz. 1-4 dla Prof. AT. Słomiński, poz. 2 dla Dr RW. Williams, oraz poz. 4 dla Dr RT. Tuckey)

**c) Omówienie celu naukowego w/w prac, osiągniętych wyników wraz z wnioskami naukowymi.**

#### **4.1 Wprowadzenie**

Strategiczne położenie skóry na granicy środowiska zewnętrznego z wewnętrznym decyduje o jej krytycznej funkcji w zachowaniu homeostazy organizmu, a ostatecznie jego przeżyciu (Slominski and Wortsman, 2000; Zmijewski and Slominski, 2011). Czynniki środowiskowe [biologiczne (wirusy, bakterie, grzyby), chemiczne i fizyczne (promieniowanie ultrafioletowe, UV) oddziałują na skórę indukując w niej sygnały neuroendokrynologiczne mające na celu minimalizację strat a w rezultacie przywrócenie stanu wyjściowego - homeostazy. Skóra, jako największy organ u ssaków posiada bogatą siatkę naczyń oraz włókien nerwowych połączonych z innymi organami, w tym z mózgiem, dzięki czemu ten wysublimowany układ obronny (pigment, naskórek, przydatki skórne) jest w stałej komunikacji z systemem nerwowym, hormonalnym i immunologicznym (Slominski *et al.*, 2004; Slominski and Wortsman, 2000; Stenn and Paus, 2001). Wzajemne oddziaływania neurohormonalne, wraz z udziałem czynników psychologicznych, wpływają nie tylko na kondycje oraz wygląd skóry ale umieszczone w kontekście komunikacji dwukierunkowej skóra-mózg (Arck *et al.*, 2006) a także wielonarządowej, tj. skóra-mózg-nadnercza (Skobowiat and Slominski, 2015) czy też skóra-mózg-tarczyca (Bodo *et al.*, 2009), odpowiedzialne są za zachowanie homeostazy ogólnoustrojowej.

#### 4.2 Oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA axis)

W 1936 roku Hans Selye stworzył i opisał model stresu "*General Adaptation Syndrome*", który wyjaśnia, na czym polega odpowiedź stresowa organizmu. Jednak dopiero odkrycie kortykoliberyny (corticotropin releasing hormone, CRH), przez zespół fizjologów pod wodzą Wylie Vale w 1981, zapoczątkowało badania nad istnieniem osi HPA i jej udziału w zapewnieniu organizmowi stanu równowagi neuro-immunologicznej zwanej homeostazą ustrojową (Brown *et al.*, 1982; Eskandari and Sternberg, 2002; Souza-Moreira *et al.*, 2011).

Oś HPA jest jednym z głównych narzędzi neuroendokrynologicznych zapewniających organizmowi stan homeostazy u kręgowców [w przeglądzie (Hill and Tasker, 2012; Nicolaidis *et al.*, 2014)]. Funkcjonalnie oś ta zaczyna się w układzie limbicznym gdzie sygnały z obwodu, kodowane jako stres, docierają do jąder przykomorowych podwzgórza, a tam komórki neurowydzielnicze zaczynają produkować CRH, który to po aktywacji specyficznego receptora (CRH-R1) w przednim płacie przysadki, stymuluje produkcję i uwalnianie proopiomelanokortyny (proopiomelanocortin, POMC) (Papadimitriou and Priftis, 2009). Następnie, na drodze enzymatycznego rozpadu tej makromolekuły, dochodzi do uwolnienia do krwi kortykotropiny (adrenocorticotropic hormone, ACTH) wraz z następującą aktywacją specyficznego dla niej receptora (melanocortin receptor type 2, MC2R) zlokalizowanego w korze nadnerczy. Tak zainicjowana steroidogeneza doprowadza do produkcji finalnych produktów osi HPA, czyli glikokortykosteroidów (glucocorticosteroids, GC), tj. kortyzolu u ludzi i kortykosteronu u gryzoni (Smith and Vale, 2006). Plejotropowe działanie GC zapewnia organizmowi funkcjonowanie w stanie stresu a dzięki ujemnemu sprzężeniu zwrotnemu dochodzi do wyhamowania pobudzonej osi HPA na zasadzie autoregulacji i ma na celu przywrócenie stanu wyjściowego (Hill and Tasker, 2012).

Doniesienia ostatnich lat potwierdzają, że na terenie układu pokarmowego (Jones *et al.*, 2006) a także w stawach (Evers *et al.*, 2014) mogą istnieć osie regulacyjne, podobne w swej funkcji i działaniu do osi HPA, nazywane lokalnymi „ekwiwalentami” osi HPA (Talaber *et al.*, 2013). Ich funkcja nie została w pełni określona, ale wydaje się być wpisana w zapewnienie homeostazy danego układu czy narządu. Stwierdzono, iż skóra, podobnie

do ww. narządów, wykazuje ekspresję większości elementów klasycznej osi HPA. Niewiadome było natomiast czy schemat aktywacji skórnej (lokalnej) osi jest podobny/różny od klasycznej (centralnej). W tym celu, w moich badaniach, wykorzystałem promieniowanie ultrafioletowe, jako specyficzny stresor dla skóry, i określiłem jego parametry (długość fali, amplituda, długość trwania bodźca) wyrażone zmianą aktywności skórnej osi HPA. Co więcej, w prezentowanym cyklu prac składających się na postępowanie habilitacyjne, został opisany, po raz pierwszy, modulacyjny wpływ promieniowania UV na aktywność centralnej osi HPA a w konsekwencji jego wpływ na funkcjonowanie układu immunologicznego. Ponadto, dokonałem analizy porównawczej aktywności oraz oddziaływania pomiędzy lokalną (skóra) a centralną (mózg, plazma, nadnercza) osią HPA.

#### **4.3 Promieniowanie ultrafioletowe [ultraviolet (UV) radiation]**

Promieniowanie UV jest elektromagnetyczną energią obejmującą długości fali od 100 do 400 nm. UV obejmuje frakcję C (UVC, 100-280 nm), która jest w większości pochłaniana przez atmosferę, ale gdy generowana przez sztuczne źródła światła, ma głębokie działanie stresogenne, mutagenne i letalne (Bjorn, 2008). Frakcja B (UVB, 280-320 nm), choć stanowi jedynie 5% widma UV promieniowania słonecznego docierającego do powierzchni ziemi, jest bardzo aktywna w wywoływaniu skutków biologicznych w skórze odpowiedzialnych za oparzenie słoneczne i związane z nim działanie mutagenne i rakotwórcze. Oprócz negatywnych działań, UVB wywiera także szereg pozytywnych konsekwencji nie tylko dla skóry, ale także dla całego organizmu (Breuer *et al.*, 2014; Juzeniene and Moan, 2012; Słominski and Wortsman, 2000). Należą do nich, stymulacja produkcji ochronnej melaniny, transformacja 7-dehydrocholesterolu do witaminy D3 (Słominski and Postlethwaite, 2015) oraz produkcja peptydów o działaniu neuro-immunologicznym (Chakraborty *et al.*, 1999; Skobowiat *et al.*, 2011; Skobowiat and Słominski, 2015). Ta ostatnia cecha, stanowi właśnie główny temat badawczy mojego dorobku naukowego wchodzącego w skład osiągnięcia habilitacyjnego. Z kolei UVA (320-400 nm), mający najlepszą penetrację śródskórną, związany jest z bezpośrednimi i pośrednimi uszkodzeniami nici DNA oraz produkcją wolnych rodników odpowiedzialnych za proces fotostarzenia.

Wyniki moich prac naukowych posłużyć mogą do wyjaśnienia, uprzednio już znanych, lecz niewyjaśnionych na poziomie molekularnym, korzystnych właściwości promieniowania słonecznego, którego częścią jest promieniowanie UV, na utrzymanie stanu homeostazy neuro-immunologicznej.

#### 4.4 Uzasadnienie podjętych badań oraz cele badawcze

Fakt, że glukokortykosteroidy wywierają działanie immuno-supresyjne/modulujące jest doskonale znany i niepodważalny, ale wiedza na temat mechanizmów neuroendokrynologicznych odpowiadających za występowanie tego zjawiska w odpowiedzi na promieniowanie UV była i jest nadal bardzo skromna. Nie istniały do tej pory przekonujące dowody na immunomodulujące właściwości promieniowania słonecznego, którego częścią jest także UV, chociaż od wielu lat stosowano lecznicze naświetlania w celu minimalizacji objawów chorób autoimmunologicznych, gruźlicy (Carter, 2012) lub też poprawy nastroju w przebiegu depresji czy dystymii (LeGates *et al.*, 2012; Lewy *et al.*, 1982). Zdobywca nagrody nobla w 1903 roku Niels Ryberg Finsen, który jako pierwszy opisał korzystny wpływ promieniowania słonecznego na swoje zdrowie, zapoczątkował stosowanie helioterapii w przebiegu gruźlicy i krzywicy. Do dziś terapeutyczne naświetlania wykorzystywane są do zmniejszania negatywnych objawów takich chorób jak łuszczyca, egzema, depresja, dystymia, oraz w części chorób autoimmunologicznych. Za większość korzystnych właściwości promieni UV odpowiedzialna jest witamina D, której to produkcja ściśle związana jest z UVB (Farsani *et al.*, 2015; Guilhou, 1998). Jednakże wiele pozytywnych efektów biologicznych wywołanych promieniowaniem UV jest niezależna od witaminy D a związana z produkcją neuropeptydów oraz cytokin, które to na zasadzie przekaźnictwa neurohormonalnego wpływają na prawidłowe funkcjonowanie nie tylko skóry, ale także innych narządów (Juzeniene and Moan, 2012; Moan *et al.*, 2014).

Niniejszy cykl prac wchodzący w kompilację osiągnięcia habilitacyjnego jest zamkniętym tematycznie obszarem naukowym i dotyczy wyjaśnienia zasad funkcjonowania lokalnego tj. skórniego „ekwiwalentu” osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA) modulowanego promieniowaniem UV. Ponadto, mój dorobek



naukowy obejmuje wielokierunkowe oddziaływania pomiędzy skórą oraz innymi narządami (mózg, nadnercza) mające na celu utrzymanie homeostazy ustrojowej w odpowiedzi na działanie stresora, jakim dla skóry jest promieniowanie UV. W pracach tych wykazałem, iż promieniowanie UV może wykazywać korzystny wpływ na utrzymanie lokalnej (skóra) oraz globalnej (mózg, plazma, nadnercza) homeostazy organizmu i że to działanie jest niezależne od poziomu witaminy D3.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe argumenty, postawiłem następujące cele badawcze:

- Określenie wpływu promieniowania UV na produkcję i uwalnianie hormonów, cytokin, neuromediatorów w układach in vitro i ex vivo skóry ludzkiej oraz mysiej.
- Badanie wpływu wybranych długości oraz dawek fal promieniowania UV na aktywność neuroendokrynologicznych szlaków włączonych w zapewnienie homeostazy w skórze ludzkiej oraz zwierzęcej. Wykazanie różnic w aktywności osi HPA pomiędzy zwierzętami o różnym podłożu genetycznym i próba skorelowania ich z behawiorem.
- Badanie wpływu promieniowania UV frakcji B na ogólnoustrojową homeostazę immunologiczną wyrażoną oddziaływaniem UVB na aktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA) u myszy. Jakościowe i ilościowe porównanie aktywności dwu osi (lokalnej i centralnej) HPA. Badania mechanistyczne aktywności osi HPA, przeprowadzone na zwierzętach z zachowaną anatomicznie osią HPA (jądra przykomorowe podwzgórza, przysadka, nadnercza) oraz u zwierząt z eksperymentalnie usuniętą przysadką (Hypox).

**Omówienie wyników badań przeprowadzonych w poszczególnych pracach składających się na osiągnięcie habilitacyjne.**

**Ad.1. UVB Activates Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in C57BL/6 Mice. *J. Invest Dermatol.* 2015, 135(6):1638-48.**

**Cel.** Eksperyment został zaprojektowany by wykazać biologiczne oddziaływanie promieni ultrafioletowych w zakresie fali B na zachowanie homeostazy immunologicznej ssaków.

**Opis.** Doświadczenie zostało przeprowadzone na 4 tygodniowych samicach myszy C57Bl/6 (B6), n=120 i powtórzone trzykrotnie (jesień, zima, wiosna) by wykluczyć zmiany aktywności osi HPA spowodowane porą roku (Follett, 2015; Nicolaidis *et al.*, 2014). Skóra zwierząt, w fazie telogenu, została ogolona a następnie naświetlona dawką 400 mJ/cm<sup>2</sup> UVB\* lub też nie naświetlona (kontrola=sham-irradiation). Po 12 i 24 g, w głębokiej narkozie halotanowej, została pobrana krew a następnie, po eutanazji, narządy: skóra, mózg, nadnercza i śledziona. Plazma została użyta do określenia ilości neuropeptydów, cytokin oraz glukokortykosteroidów za pomocą testów ELISA lub RIA. Narządy zaś zostały przeznaczone do ilościowej oraz jakościowej oceny ekspresji genów i białek włączonych w aktywację wszystkich elementów osi HPA za pomocą qRT-PCR, ELISA, Western Blot, a szukane antygeny zostały zlokalizowane za pomocą immunohistochemii fluorescencyjnej.

**Wyniki.** Praca ta wykazała, po raz pierwszy, istnienie czynnościowej osi skóra-mózg-nadnercza u myszy. Promieniowanie UVB w ww. dawce spowodowało aktywację wszystkich elementów osi HPA zarówno lokalnie (skóra) jak i centralnie (podwzgórze, przysadka, krew i nadnercza). Pod wpływem sygnałów indukowanych w skórze (urocanic acid, urocortin 1 (UCN) czy też IL-1 $\beta$ ) doszło do zwiększenia ekspresji oraz ilości CRH w jądrach przykomorowych podwzgórza, powstałych z rozpadu POMC neuropeptydów:  $\beta$ -END oraz ACTH, enzymów steroidogenezy z finalnie podwyższonym poziomem CORT. Ponadto, wykazaliśmy, iż zwierzęta pozbawione przysadki (hypophysectomized, Hypox), poddane temu eksperymentowi, wykazały jedynie wzrost ekspresji pochodzącego z podwzgórza CRH bez zmiany poziomów przysadkowego ACTH oraz nadnerczowego CORT.

**Wnioski.** Napromieniowanie skóry falami UVB aktywuje lokalną oraz centralną oś HPA i powoduje zwiększenie poziomów immunomodulującego kortykosteronu zarówno w skórze jak i w plazmie u myszy. Rolę aktywatora lokalnej osi HPA pełnił UCN, który to zastępuje CRH w aktywowaniu osi HPA (brak ekspresji genu CRH w mysiej skórze – wyjaśnienie poniżej). Przysadka mózgowa jest niezbędna do tej aktywacji, gdyż czynniki (cytokiny, ACTH i inne) powstałe w skórze po naświetleniu UVB były niewystarczające do bezpośredniej (wraz z krwią), z pominięciem przysadki (zwierzęta Hypox), aktywacji kory nadnerczy. Wyniki tych badań pokazują, iż naświetlanie skóry odpowiednią długością fali UV, w odpowiedniej dawce oraz częstotliwości (niepowodującej uszkodzeń skóry) może stanowić alternatywę/wspomaganie w leczeniu chorób autoimmunologicznych. Potwierdza

również, wcześniej już znane, lecz dotychczas nieopisane, pozytywne właściwości promieniowania słonecznego, niezależne od poziomu witaminy D3 a związane ze zwiększeniem ekspresji neuropeptydów w mózgu oraz ich poziomu w krążącej krwi.

\* Długość oraz ilość dawek promieniowania UV (dozymetria) oraz ich skutki biologiczne jak standard erythema dose (SED) oraz minimal erythema dose (MED) zastosowanych w doświadczeniu została dokładnie scharakteryzowana i opisana w Skobowiat *et al.*, *Br J Dermatol.* 2013, 168(3):595-601.

**Ad.2. Genetic variation of the cutaneous HPA axis: An analysis of UVB-induced differential responses. *Gene*, 2013, 530(1):1-7.**

**Cel.** Porównanie ekspresji elementów osi HPA w skórze myszy pochodzących z dwu odrębnych genetycznie rodzin pod wpływem promieniowania różnych dawek UVB i skorelowanie tych wyników z predyspozycjami czuciowo - behawioralnymi tychże myszy.

**Opis.** Skóra pobrana od B6 and DBA/2J (D2) myszy została napromieniowana *ex-vivo* UVB w różnych dawkach wraz z jednoimiennymi kontrolami i umieszczona w hodowli tkankowej przez 1, 3, 6, 12, 24 i 48 g. Następnie, skóra oraz medium zostały poddane ilościowej ocenie w kierunku neuropeptydów, hormonów, cytokin, enzymów oraz glukokortykosteroidów stanowiących funkcjonalne elementy osi HPA.

**Wyniki.** Jako że skóra mysia, w przeciwieństwie do ludzkiej, nie wykazuje ekspresji genu kodującego CRH, jego rolę przejmuje UCN czyniąc go głównym aktywatorem lokalnej osi HPA (Słominski *et al.*, 2001), podobnie jak ma to miejsce przy aktywacji centralnej osi (Bagosi *et al.*, 2014). Promieniowanie UVB spowodowało wzrost ekspresji elementów osi HPA (UCN, POMC, ACTH,  $\beta$ -END oraz cytochromu P450<sub>csc</sub> wraz z produkcją CORT – głównego glikokortykosteroidu u gryzoni) u obu szczepów w podobnym algorytmie, z tym że wartości oraz czasy pobudzenia tych czynników były różne. I tak, D2 reagowały szybciej i z większą amplitudą, natomiast B6 reagowały później, ale za to „markery stresu” utrzymywały się dłużej, bo aż do 48 h.

**Wnioski.** Wyniki naszych badań potwierdziły, że skóra myszy D2 była bardziej wrażliwa na stres wywołany promieniowaniem UVB niż u B6. Szczepy D2 i B6 mają odrębne genotypy i fenotypy i związane z tym reakcje behawioralne. Krzyżówka D2 i B6 jest źródłem

izogenicznej odmiany myszy BXD, stworzonej na UTHSC w Memphis, TN ([www.genenetwork.org](http://www.genenetwork.org)), której reakcja na stres wykaże, w kolejnych badaniach, które z genów i układów enzymatycznych odpowiedzialne są za wystąpienie szybkiej lub też oddalonej w czasie reakcji organizmu. Nasza praca posłużyć może do określenia podatności odpowiednich gatunków myszy na stres i przydatności w projektowaniu badań przedklinicznych w zakresie regulacji stresowej np. w badaniach nad łuszczycą.

**Ad.3. Ultraviolet radiation regulates cortisol activity in a waveband dependent manner in human skin ex-vivo. *Br J Dermatol.*, 2013, 168(3):595-601.**

**Cel.** Zadanie, jakie postawiliśmy sobie w tym eksperymencie polegało na określeniu wpływu różnych długości fali promieniowania UVA, UVB i UVC na ekspresję i aktywność dwóch kluczowych enzymów, włączonych w biodostępność kortyzolu dla jego receptora (glucocorticoid receptor, GR), czyli dehydrogenazy 11 $\beta$ -hydroksysteroidowej typu 1 (11 $\beta$ -HSD1) oraz typu 2 (11 $\beta$ -HSD2) w skórze u ludzi. 11 $\beta$ -HSD1 redukuje kortyzon do aktywnego kortyzolu, natomiast izoforma 2, utleniając kortyzol do kortyzonu, czyni go niedostępnym dla GR. Pomimo iż postępy biologii w dziedzinie nowych leków oraz terapii p/zapalnych są bardzo zaawansowane, to nadal GC stanowią pierwszą i często jedyną oręż do walki z chorobami autoimmunologicznymi skóry. Niestety, wraz z wydłużeniem steroidoterapii dochodzi do zmniejszenia jej p/zapalnej efektywności oraz do wielu skutków ubocznych. Wiadomo, iż po części w mechanizm ten włączona jest zmniejszona ekspresja GR (na zasadzie autoregulacji). W poniższym zadaniu skupiłem się na wykazaniu korelacji pomiędzy długością fali UV, czasem naświetlaniem a ekspresją 11 $\beta$ -HSD1/11 $\beta$ -HSD2 oraz GR w ludzkiej skórze.

**Opis.** Dwa różne biologiczne modele skóry ludzkiej: skóra inkubowana ex-vivo oraz ko-kultura złożona z keratynocytów oraz melanocytów, posłużyły, jako modele doświadczalne. Te dwa układy zostały naświetlone różną długością fali w zakresie promieniowania UV, poczynając od najkrótszej i zarazem najbardziej szkodliwej, czyli UVC (100-280 nm), poprzez UVB (290-320) aż po UVA (320-420). Po naświetleniu i inkubacji ko-kultur oraz skórnych wycinków przez odpowiedni czas, poddaliśmy analizie materiał wraz z medium w

kierunku oceny ekspresji genów oraz białek z określeniem immunolokalizacji szukanych antygenów.

**Wyniki.** Wykazaliśmy, iż UVC najsilniej pobudzało aktywność lokalnej osi HPA, wyrażonej zwiększoną ekspresją i produkcją poszczególnych jej elementów. Również UVB spowodowało dramatyczne wzrosty ekspresji CRH,  $\beta$ -END, ACTH oraz, poprzez stymulację  $11\beta$ -HSD1, kortyzolu. Z kolei, promieniowanie UVA doprowadziło jedynie do nieznacznego wzrostu ekspresji ww. czynników. Co ciekawe, jedynie UVA spowodowało znaczne zwiększenie ekspresji GR, w przeciwieństwie do UVB i UVC, gdzie zmniejszona ekspresja tych receptorów została zaobserwowana w badaniach in situ na zasadzie procesu autoregulacji kompensacyjnej.

**Wnioski.** Eksperyment ten pozwolił ustalić optymalną długość fali światła UV, jego dawkę oraz czas inkubacji w pobudzaniu enzymów steroidogenezy w dwu odrębnych modelach skóry ludzkiej. Poza tym wykazano, iż UVA, wykorzystywane leczniczo, jako PUVA w terapii łuszczycy i bielactwa, nasila ekspresję GR i związane z tym działanie p/zapalne. Natomiast obniżona ekspresja GR po UVC i UVB świadczyła o kompensacyjnych zmianach regulacyjnych mających na celu ochronę skóry przed szkodliwymi skutkami działania glikokortykosteroidów w większej ilości i przez dłuższy czas.

**Ad.4. Cutaneous hypothalamic pituitary adrenal axis homologue - regulation by ultraviolet radiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2011, 301(3):E484-E493.**

**Cel.** Skóra jest ważnym organem neuro-endokrynologicznym a dzięki licznym włóknom nerwowym oraz naczyniom powiązana jest czynnościowo i reguluje aktywność innych, często znacznie oddalonych od siebie narządów i układów. Jej strategiczne położenie na granicy środowiska zewnętrznego z wewnętrznym, przyczynia się do zachowania homeostazy tego drugiego. Głównie naskórek jest pierwszym elementem odbierającym bodźce ze środowiska zewnętrznego i kodującym je, jako sygnały nerwowe a następnie przekazuje je do skóry właściwej i dalej do wnętrza organizmu. Promieniowanie UV ma wpływ na zachowanie skórnej homeostazy wyrażonej aktywnością osi HPA. Jakkolwiek wcześniejsze badania pokazały, iż skóra ekspresjuje część elementów tej osi, to jednak

naszym celem było wykazanie istnienia w pełni funkcjonalnej lokalnej osi HPA oraz jej zmiennej aktywności pod wpływem stresora, jakim jest promieniowanie UV.

**Opis.** W naszych eksperymentach wykorzystaliśmy dwa modele ludzkiej skóry składające się z ko-kultury dwóch głównych reprezentantów naskórka, czyli z keratynocytów oraz melanocytów oraz skrawków skóry utrzymywanych jako hodowla organowa. Dokonaliśmy napromieniowania falami UVA1, UVA2, UVB oraz UVC wraz z odpowiednią grupą kontrolną (sham-irradiation) i poddaliśmy inkubacji przez różny czas, tj. 1, 3, 6, 12, 24 i 48 g. Pobrany materiał użyliśmy do określenia ekspresji elementów osi HPA, a mianowicie: cytokin wraz z IL1 $\beta$ , CRH, UCN, CRH-R1, POMC,  $\beta$ -END, ACTH, enzymów steroidogenezy oraz kortyzolu.

**Wyniki.** Badania dowiodły, iż skóra posiada w pełni funkcjonalną oś regulatorową HPA, działającą niezależnie od centralnej. Ten skórny „ekwiwalent” wykazuje olbrzymie podobieństwo do centralnej osi HPA, zarówno na poziomie ekspresji jak i regulacji poszczególnych jej elementów. Wykazano, iż pora roku nie wpływa na jej parametry oraz że najbardziej efektywne w wywoływaniu tejże aktywacji okazało się UVC, następnie UVB i UVA. Najbardziej efektywne były dawki 5 i 200 mJ/cm<sup>2</sup> w przypadku UVC i UVB, odpowiednio oraz 100 J/cm<sup>2</sup> dla UVA. Co ciekawe, jedynie UVA doprowadziło do zwiększenia ekspresji GR, podczas gdy UVB i UVC doprowadziło do spadku liczby tych receptorów.

**Wnioski.** Zróżnicowane reakcje skórno „ekwiwalentu” osi HPA w odpowiedzi na działanie różnych długości fal UV, są zgodne z ich patofizjologicznym wpływem na kondycje skóry. Najbardziej szkodliwe promieniowanie UVC spowodowało największą ekspresję elementów osi HPA a UVA najmniejszą. Promieniowanie UVB było bardzo efektywne w wywołaniu zwiększonej aktywności osi HPA natomiast nie spowodowało uszkodzenia skóry tak jak w przypadku UVC (oddzielenie naskórka od skóry). Określona dawka promieniowania oraz czas niezbędny do aktywacji osi HPA ułatwi dalsze projektowanie badań w zakresie neuroendokrynologii skóry. Pokazaliśmy, iż skórny „ekwiwalent” osi HPA wykazuje olbrzymie podobieństwo do klasycznej (centralnej) osi. Stresor, jakim jest promieniowanie UV dla skóry, aktywował mRNA dla urokortyny (UCN), która to zastępuje CRH (brak genów kodujących CRH w skórze gryzoni) w aktywowaniu HPA poprzez oddziaływanie z CRH-R1. Ponadto, zwiększona ekspresja i produkcja  $\beta$ -END po UV otwiera szereg nowych, dotychczas

nieopisanych, możliwości oddziaływania opioidów na kondycję skóry w stanach zarówno fizjologicznych jak i patologicznych.

## 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

Poza powyższym cyklem czterech prac, będących podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, mój dorobek naukowy obejmuje publikacje, których tematykę stanowią wzajemne oddziaływania pomiędzy układem nerwowym a hormonalnym (neuroendokrynologia) w zapewnieniu prawidłowego funkcjonowania narządów oraz ich zmienne relacje zaobserwowane w przebiegu chorób skóry, układu pokarmowego oraz rozrodczego u ludzi oraz zwierząt.

Główny filar tej problematyki oscyluje wokół zjawiska plastyczności neuronalnej w odpowiedzi na bodźce środowiska zewnętrznego. Badania te dotyczą wzajemnych interakcji pomiędzy aktywnością enterycznego i autonomicznego układu nerwowego na terenie okrężnicy zstępującej w odpowiedzi na eksperymentalnie wywołany stan zapalny lub też przecięcie wypustek nerwowych (aksotomia) zaopatrujących ten obszar jelita.

Kolejny cykl prac dotyczy aktywności i udziału współczulnej części układu nerwowego w powstawaniu zwyrodnienia torbielowatego jajników na przykładzie świni domowej. Gatunek ten jest coraz częściej wykorzystywany w badaniach biomedycznych, jako bardziej reprezentatywny dla człowieka niż gryzonie, ze względu na znaczne podobieństwa w budowie jak i funkcjonowaniu układów oraz sposobie przesyłania sygnałów.

Trzeci filar stanowią prace z dziedziny neuroendokrynologii skóry. Skóra jest największym organem w organizmie człowieka aktywnie produkujący szereg substancji biologicznie czynnych, w tym hormony i neuropeptydy. Skóra stanowi pierwszą linię obrony pomiędzy środowiskiem zewnętrznym a światem wewnętrznym a dzięki bogatemu unerwieniu oraz unaczynieniu zapewnia także integralność pomiędzy układami i narządami, przez co wpływa na zachowanie stanu homeostazy dla całego organizmu.

Wskazane prace cechują się różnorodnością modeli badawczych, w tym badania *in vitro* przeprowadzone na hodowlach komórkowych oraz tkankowych; badania *in vivo* przeprowadzone na zwierzętach (naczelne, zwierzęta domowe, w tym świnię, owce oraz gryzonie, w tym genetycznie modyfikowane) oraz badania na materiale ludzkim. Do ich

przeprowadzenia wykorzystałem wiele różnorodnych metod doświadczalnych z zakresu biologii molekularnej (RT-PCR, molecular cloning) oraz biochemii, w tym immunohistochemii fluorescencyjnej, Western Blot, izotopów promieniotwórczych i testów ELISA; co pozwoliło mi na zdobycie umiejętności swobodnego posługiwania się dostępnymi narzędziami badawczymi w biologii medycznej. Poza tym, czynnie wykonywałem wiele zabiegów chirurgicznych na zwierzętach, w tym przeprowadzałem wsteczne znakowanie neuronalne, byłem odpowiedzialny za opiekę anestezyjną oraz lekarsko-weterynaryjną zwierząt oraz pobierałem materiał przyżyciowo do badań laboratoryjnych. Przeprowadziłem również analizę statystyczną oraz przygotowałem ryciny oraz manuskrypty do druku a także ustosunkowałem się do recenzji, jako autor korespondencyjny.

Prace powstałe w wyniku tychże doświadczeń zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych. Ze względu na tematykę poruszanych zagadnień publikacje można pogrupować następująco:

- **Plastyczność neuronalna w odpowiedzi na bodźce środowiska zewnętrznego u ssaków**
- **Czynniki nerwowe włączone w regulacje hormonalne układu rozrodczego**
- **Oddziaływania neurohormonalne w skórze**
- **Inne prace oryginalne**
- **Prace przeglądowe**
- **Doniesienia konferencyjne**

### **Plastyczność neuronalna w odpowiedzi na bodźce środowiska zewnętrznego u ssaków.**

#### **5.1 Plastyczność neuronalna**

Układ nerwowy jest zdolny do adaptacji, zmienności, zapamiętywania, a w końcu uczenia się. Właściwość tą, zaobserwowaną już u filogenetycznie prymitywnych gatunków, nazwano plastycznością neuronalną (Brodski *et al.*, 2000; Glebova and Ginty, 2004). Istotą powyższego procesu jest takie przestawienie maszynerii biochemicznej neuronu, by był on w stanie sprostać zmianom otaczającego go mikrośrodowiska i mógł nadal pełnić przeznaczone mu funkcje. Za ten stan rzeczy odpowiedzialna jest szeroka gama czynników troficznych warunkujących zarówno przeżycie jak i prawidłowe



funkcjonowanie neuronów (Ernfors, 2001; Glebova and Ginty, 2004; Wiesmann and de Vos, 2001; Zigmond, 2001). Wstrzymanie lub zmniejszenie dostaw czynników troficznych do danej komórki nerwowej, wywołane stanem zapalnym tkanki docelowej, przecięciem lub zmiżdżeniem wypustek nerwowych (aksotomia), powoduje pojawienie się w neuronach zmian biochemicznych mających na celu adaptację do nowej sytuacji (Hohn *et al.*, 1990; Zigmond, 2001).

## 5.2 Zwoje pnia współczulnego

Pień współczulny (Sympathetic Chain Ganglia – SChG) zbudowany jest ze zwojów oraz gałęzi międzyzwojowych o przebiegu podłużnym oraz poprzecznym, które łącząc jednoimienne zwoje prawego i lewego łańcucha, tworzą strukturę zwaną „drabinką współczulną”. Oprócz głównych komórek zwojowych na terenie SChG występują również komórki SIF (Small Intensely Fluorescent), którym ze względu na ich chemiczne właściwości oraz bliski kontakt z naczyniami włosowatymi przypisuje się funkcje neuroendokrynne. Neurony SChG, w przeważającej mierze, stanowią składową obwodowych „ośrodków naczynio-ruchowych” (bądź to, jako neurony kurczące – wazokonstrykcyjne, bądź rozkurczające naczynia – neurony wazodilatacyjne) zaopatrujących poszczególne odcinki łoża naczyniowego narządów wewnętrznych, w tym i okrężnicy zstępującej (Gibbins and Morris, 2000; Hill *et al.*, 1987; McLachlan, 2003).

## 5.3 Okrężnica zstępująca

Zaburzenia funkcjonowania jelit, w szczególności okrężnicy zstępującej, są częstym i dokuczliwym schorzeniem o dużym znaczeniu klinicznym, obserwowanym zarówno wśród ludzi, jak i zwierząt. Brak danych na temat regulacji neuro-hormonalnej pochodzącej z SChG a zaopatrującej okrężnicę zstępującą skłonił mnie do podjęcia tychże badań. Wykorzystany został model świni domowej, jako najbardziej reprezentatywny w badaniach biomedycznych dla człowieka ze względu na duże podobieństwa w budowie układu pokarmowego oraz funkcjonowaniu układu nerwowego (Swindle *et al.*, 2012; Ziv *et al.*, 2015).

W wyniku zastosowanych technik wstecznego znakowania neuronalnego, eksperymentalnie wywołanych stanów zapalnych oraz odnerwienia okrężnicy zstępującej,

została zlokalizowana oraz biochemiczne scharakteryzowana populacja SChG zaopatrująca okrężnicę zstępującą u świni. W cyklu trzech prac opisane zostało zjawisko plastyczności neuronalnej zachodzące pod wpływem zmian środowiska zewnętrznego (zapalenie lub towarzyszące mu przerwanie ściany jelit – odnerwienie), a w szczególności wykazano, iż:

- Neurony zaopatrujące okrężnicę zstępującą u świni zlokalizowane są wyłącznie w odcinku lędźwiowym pnia współczulnego (L1-L5).
- Zdecydowana większość z wstecznie wyznakowanych neuronów ma charakter katecholaminergiczny (produkuje noradrenalinę) i wykazuje jednoczesne współwystępowanie neuropeptydu Y (NPY).
- Aksotomia spowodowała spadek produkcji katecholamin na rzecz wzrostu ekspresji neuropeptydów protekcyjnych, tj. galaniny (GAL) oraz somatostatyny (SOM), co świadczy o zmianie maszynarii biochemicznej neuronu (plastyczność neuronalna) w kierunku regeneracji, wskutek silnie działającego bodźca, jakim było przecięcie włókien nerwowych.
- Stan zapalny nie zmienił chemicznego kodowania neuronów zaopatrujących okrężnicę zstępującą, spowodował natomiast wyraźny wzrost gęstości włókien opioidergicznych oraz czuciowych wokół wstecznie wyznakowanych neuronów, co z kolei świadczyć może o procesach sterowania aktywnością komórek współczulnych narażonych na działanie czynników prozapalnych.

5. **Skobowiat C**, Gonkowski S, Calka J. Phenotyping of SChG neurons in porcine colitis. *Journal of Veterinary Medical Sciences*, 2010, 72(10):1269-1274. (MNiSW **25**, IF **0.722**).
6. **Skobowiat C**, Calka J, Majewski M. Axotomy induced changes in chemical coding of sympathetic chain ganglia (SChG) neurons projecting to descending colon in the pig. *Experimental and Molecular Pathology*, 2011, 90(1):13-18. (MNiSW **30**, IF **2.425**).
7. **Skobowiat C**, Calka J, Wasowicz K, Majewski M. Distribution pattern and chemical coding of neurons of SChG supplying the descending colon in the pig. *Acta Veterinaria Hungarica*, 2010, 58(2):189-198. (MNiSW **25**, IF **1.264**).

Wyniki tychże badań, przeprowadzone na modelu świni domowej, posłużyć mogą do bardziej skutecznej, nacelowanej na układ nerwowy, terapii nieswoistych zapaleń jelit u zwierząt, a poprzez znaczne podobieństwa anatomiczno-fizjologiczne oraz w aktywności układu nerwowego na terenie układu pokarmowego, także u ludzi.

#### 5.4 Plastyczność neuronalna obwodowego układu nerwowego u ssaków

Brałem aktywny udział w licznych doświadczeniach z zakresu biologii medycznej mających na celu określenie aktywności układu nerwowego włączonego w kontrolę pracy jelit oraz innych narządów u świni domowej. W wyniku ww. projektów powstały następujące prace.

8. Gonkowski S, Burlinski P, **Skobowiat C**, Majewski M, Calka J. Inflammation and axotomy-induced changes in GAL-like IR nerve structures in the porcine descending colon. *Acta Veterinaria Hungarica*, 2010, 58(1):91-103. (MNiSW 25, IF 1.264).

W pracy tej wykazano, iż aksotomia (przecięcie nerwów zaopatrujących okrężnicę zstępującą) oraz stan zapalny jelit zwiększają ekspresję galaniny (GAL) na terenie enterycznego układu nerwowego. GAL uważana jest za neuropeptyd odpowiedzialny za regenerację stożka aksonalnego prowadzącą do naprawy i przywrócenia stanu homeostazy.

9. Gonkowski S, Burlinski P, **Skobowiat C**, Majewski M, Arciszewski MB, Radziszewski P, Calka J. Distribution of CART-like IR nerve structures in the porcine large intestine. *Acta Veterinaria Hungarica*, 2009, 57(4):509-520. (MNiSW 20, IF 0.642).

Wykazano, iż peptyd CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) występuje zarówno we włóknach nerwowych jak i neuronach enterycznego układu nerwowego u świni domowej. Zmiany ekspresji tego neuropeptydu włączone są w kontrolowanie aktywności skurczowej oraz wydzielniczej jelit grubych.

10. Arciszewski MB, Barabasz S, **Skobowiat C**, Maksymowicz W, Majewski M. Immunodetection of CART in the rumen, reticulum, omasum and abomasum of the sheep. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 2009, 38(1):62-67. (MNiSW 15, IF 0.616).

Dokonano ilościowej oraz jakościowej charakterystyki populacji CART-pozytywnych struktur w obrębie układu pokarmowego u owcy.

11. Gonkowski S, Kaminska B, Landowski P, **Skobowiat C**, Burlinski P, Majewski M, Calka J. A Population of ZnT3-like immunoreactive neurons is present in the ganglia of human descending colon. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2009, 18(3):243-248. (MNiSW 6, IF 0.094).

Scharakteryzowano populacje neuronalne zawierające transporter cynku 3 na terenie okrężnicy zstępującej u ludzi. Transportery cynku odpowiedzialne są za dostarczanie cynku z przestrzeni pozakomórkowej do cytoplazmy i w ten sposób regulują proces apoptozy i przetrwanie neuronów.

12. Bossowska A, **Skobowiat C**, Gonkowski S, Wojtkiewicz J, Majewski M. Axotomy-induced plasticity of sensory neurons supplying porcine caudal mesenteric ganglions. *Medycyna Weterynaryjna*, 2006, 62(10):1167-1170. (MNiSW 15, IF -).

Wykazano, iż uszkodzenie zwoju kręzkowego doogonowego zmienia maszynię biochemiczną neuronów czuciowych zaopatrujących narządy jamy miednicznej.

13. **Skobowiat C**, Gonkowski S, Wojtkiewicz J, Bossowska A, Majewski M. Distribution patterns of VIP and NPY in the lumbar-sacral sympathetic chain ganglia of pig. *Medycyna Weterynaryjna*, 2006, 62(12):1415-1419. (MNiSW 15, IF -).

Dokonano charakterystyki populacji neuronalnej odcinka lędźwiowo-krzyżowego pnia współczulnego świnia. Opisaną populację stanowią dwie grupy neuronów: duże o większej ekspresji VIP (wazoaktywny peptyd jelitowy) oraz mniejsze, skupione w grupy o

obniżonej immunofluorescencji. Populacja NPY była obserwowana w odcinku lędźwiowym a jej liczebność zmniejszała się w kierunku doogonowym.

14. NouriNezhad J, Wasowicz K, Bukowski R, **Skobowiat C**. Analysis of the chemical coding of neurons in the intermediate thoracic ganglion of the pig. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 2010, 13(3):537-543. (MNiSW **20**, IF **0.507**).

Została scharakteryzowana morfometrycznie oraz biochemicznie populacja neuronów zwoju piersiowego pośredniego zaopatrującego we włókna współczulne mięsień sercowy u świni.

#### **Czynniki nerwowe włączone w regulację hormonalne układu rozrodczego.**

W zbiorze tym znajdują się prace przedstawiające wpływ aktywności układu nerwowego na funkcjonowanie układu rozrodczego ze szczególnym uwzględnieniem wielokierunkowego oddziaływania neuro-hormonalnego oraz neuro-immunologicznego (cytokiny) na terenie jajnika, macicy oraz łożyska.

15. Brocato B, Zoerner AA, Janjetovic Z, **Skobowiat C**, Gupta S, Moore BM 2nd, Slominski A, Zhang J, Schenone M, Phinehas R, Ferry RJ Jr, Dick E Jr, Hubbard GB, Mari G, Schlabritz-Loutsevitch N. Endocannabinoid crosstalk between placenta and maternal fat in a baboon model (*Papio spp.*) of obesity. *Placenta*, 2013, 34(11):983-989. (MNiSW **35**, IF **3.285**).

Wykazano udział endokannabinoidów (endogennie występujących pochodnych kwasu arachidonowego o właściwościach neuromodulujących) oraz produktów ich degradacji w regulacji tłuszczowej łożyska u pawianów.

16. **Skobowiat C**, Panasiewicz G, Gizejewski Z, Szafranska B. Co-expression pattern of dopamine beta-hydroxylase (DBH) and neuropeptide Y (NPY) within sympathetic

innervation of ovary and umbilical cord of the European bison (*Bison bonasus* L.). *Tissue & Cell*, 2013, 45(6):402-406. (MNiSW 15, IF 1.049).

Wykazano ekspresję elementów układu współczulnego na terenie jajnika oraz pępowiny żubra europejskiego. Wzór specyficznego współwystępowania noradrenaliny oraz NPY we włóknach nerwowych na terenie ww. struktur może wskazywać, że markery te są zaangażowane w nerwową kontrolę unaczynienia pomiędzy matką a płodem zapewniając jego prawidłowy rozwój.

17. **Skobowiat C**, Panasiewicz G, Szafranska B, Sidelnikow S, Bieniek M, Zamoyska A, Wardzynska M, Gizejewski Z. Sympathetic innervation of vestigial uterus of the European Bison bulls. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 2010, 54(3):415-418. (MNiSW 20, IF 0.321).

Przeprowadzono morfometryczną ocenę macic szczątkowych u samców żubra europejskiego. Dokonano scharakteryzowania unerwienia współczulnego tychże narządów i zasugerowano, iż występowanie macic szczątkowych może być powiązane ze zmniejszoną rozrodnością prowadzącą do wyginięcia tego gatunku.

18. Koszykowska M, Kozłowska A, Wojtkiewicz J, **Skobowiat C**, Majewski M, Jana B. Distribution and chemical coding of sympathetic neurons in the caudal mesenteric ganglion projecting to the ovary in sexually mature gilts. *Acta Veterinaria Hungarica*, 2010, 58(3):389-403. (MNiSW 25, IF 1.264).

Praca ta charakteryzuje populacje neuronalne znajdujące się w zwoju kręgowym doogonowym zaopatrujące jajniki u niedojrzałych płciowo loszek.

19. **Skobowiat C**, Gonkowski S, Janiuk I, Calka, J, Majewski M. The relationship and co-localization of VIP and LENK immunoreactivity in the female genital tract of the pig. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 2009, (3):347-353. (MNiSW 15, IF 0.435).

Dokonano oceny rozmieszczenia włókien nerwowych zawierających neuropeptydy VIP i LENK (enkefalina leucynowa) oraz ich wzajemnego współwystępowania na terenie jajnika, jajowodu oraz macicy u świni domowej. Obecność oraz charakterystyczne rozmieszczenie włókien nerwowych świadczy o udziale tych neuropeptydów w regulowaniu aktywności skurczowej i wydzielniczej na terenie żeńskiego układu rozrodczego.

20. **Skobowiat C**, Szafranska B, Panasiewicz G, Majewska M, Majewski M, Gizejewski Z. Expression of dopamine  $\beta$ -hydroxylase in uterus-originated nerve fibers surrounding the placentomes of the European bison. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 2009, 53(3):415-419. MNiSW (15, IF 0.218).

Scharakteryzowano dystrybucję włókien nerwowych zaopatrujących łożysko samicy zubra europejskiego. W oparciu o uzyskane wyniki dokonano krytycznej analizy czynników neuro-hormonalnych wpływających na zmniejszoną rozrodczość tego gatunku.

21. Jana B, Dzienis A, Panczyszyn J, Rogozinska A, Wojtkiewicz J, **Skobowiat C**, Majewski M. Denervation of the porcine ovaries performed during the early luteal phase influenced morphology and function of the gonad. *Reproductive Biology*, 2005, (1):69-82. (MNiSW 6, IF -).

Wykazano, iż odnerwienie (eksperymentalne przecięcie wypustek nerwowych) jajników u loszek zmienia morfologię oraz wzór unerwienia wewnątrz gonad. Obserwowane zmiany dotyczyły zarówno ilości jak i rozmieszczenia ww. włókien nerwowych wokół struktur jajnika skorelowane z fazą cyklu rujowego.

22. Jana B, **Skobowiat C**, Kucharski J, Kaczmarek M, Bossowska A, Majewski M. Ovarian morphology and hormonal profiles in gilts following surgical denervation at day 12 of the oestrous cycle - preliminary data. *Folia Morphologica (Warsz)*, 2003, 62(4):505-507. (MNiSW 5, IF -).

W niniejszej pracy opisano zmiany morfologiczne pęcherzyków jajnikowych oraz wydzielania hormonów steroidowych w zależności od fazy cyklu rujowego po eksperymentalnym odnerwieniu jajnika u loszek.

### **Oddziaływania neurohormonalne w skórze.**

Do grupy tej przynależą prace oryginalne, które opisują wzajemne powiązania oraz mechanizmy nimi kierujące zapewniające funkcjonowanie skóry zarówno w stanach fizjologicznych jak i patologicznych.

23. Slominski AT, Kim TK, Brozyna AA, Janjetovic Z, Brooks DL, Schwab LP, **Skobowiat C**, Jozwicki W, Seagroves TN. The role of melanogenesis in regulation of melanoma behavior: Melanogenesis leads to stimulation of HIF-1 $\alpha$  expression and HIF-dependent attendant pathways. *Archives of Biochemistry and Biophysics, Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2014, 1(563):79-93. (MNiSW **30**, IF **3.043**).

Wykazano, iż poziom oraz tempo ekspresji melaniny (barwnik protekcyjny produkowany przez melanocyty) w skórze skorelowane są z przebiegiem oraz zaawansowaniem procesu nowotworzenia w czerniakach.

24. Slominski AT, Kim TK, Takeda Y, Janjetovic Z, Brozyna AA, **Skobowiat C**, Wang J, Postlethwaite A, Li W, Tuckey RC, Jetten AM. ROR $\alpha$  and ROR $\gamma$  are expressed in human skin and serve as receptors for endogenously produced noncalcemic 20-hydroxy- and 20,23-dihydroxyvitamin D. *FASEB Journal*, 2014, 28(7):2775-2789. (MNiSW **40**, IF **5.480**).

Ta praca opisuje ekspresję receptorów sierocych  $\alpha$  oraz  $\gamma$  w skórze. Ponadto, wykazano, iż nowe pochodne witaminy D (syntetyzowane i opatentowane w Katedrze Patologii na Uniwersytecie Medycznym w Memphis, TN) są naturalnymi ligandami dla tychże receptorów, co może mieć olbrzymie znaczenie w terapii chorób autoimmunologicznych skóry.



25. Nejati R, **Skobowiat C**, Slominski AT. Commentary on the practical guide for the study of sebaceous glands. *Experimental Dermatology*, 2013, 22(10):629-30. (MNiSW **40**, IF **4.115**).

Powyzsza praca przedstawia wspolczesny wglad w diagnostyke roznicowa gruczolow lojowych w oparciu o techniki patologii molekularnej.

#### **Pozostale prace oryginalne.**

26. Wilson R, Urraca N, **Skobowiat C**, Hope K, Miravallee L, Chamberline R, Donaldson M, Seagroves TN and Reiter LT. Assessment of the Tumorigenic Potential of Spontaneous and hTERT-immortalized Cultured Dental Pulp Stem Cells. *Stem Cells Translational Medicine SCTM-14-0196.R1 2015, in press*. (MNiSW **25**, IF **3.596**).

Wykazano, iz komorki macierzyste miazgi zebowej (DPSC) posiadaja olbrzymi potencjal terapeutyczny gdyz charakteryzuja sie wysoka zdolnoscia do roznicowania, w tym do neuronow, nie wykazujac przy tym tendencji do nowotworzenia (jak ma to miejsce w przypadku innych typow komorek macierzystych), dlatego tez stanowia wazna alternatywe dla leczenia chorob o charakterze neurodegeneracyjnym.

27. Rowniak M, Robak A, Bogus-Nowakowska K, Kolenkiewicz M, Bossowska A, Wojtkiewicz J, Skobowiat C, Majewski M. SOM-like immunoreactivity in the amygdala of the pig. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 2008, 46(2):229-238. (MNiSW **10**, IF **1.213**).

Scharakteryzowano struktury somatostatyno-pozytywne w jadrze migdalowatym u swini i dokonano ich analizy morfometrycznej.

28. Mari G, Deprest J, Schenone M, Jackson S, Samson J, Brocato B, Tate D, Sullivan R, White G, Dhanireddy R, Mandrell T, Gupta S, Skobowiat C, Slominski A, Cohen HL,

Schlabritz-Loutsevitch N. A Novel Translational Model of Percutaneous Fetoscopic Endoluminal Tracheal Occlusion - Baboons (*Papio spp.*). *Fetal Diagnosis and Therapy*, 2014, 35(2):92-100. ISSN: 10153837. (MNiSW 20, IF 2.295).

W tej pracy przedstawiono, po raz pierwszy, przezskórny model okluzji tchawicy (FETO) u noworodków pawianów, jako najbardziej reprezentatywny sposób leczenia zaburzeń płucno-oskrzelowych u noworodków ludzi.

29. Janiuk I, Wysocki J, **Skobowiat C**. Muscle sphincters of visceral and superior mesenteric artery walls of domestic pig. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 2007, 51(2):309-311. (MNiSW 15, IF 0.273).

Dokonano morfometrycznej analizy zwieraczy naczyń kręgowych u świni domowej.

#### Artykuły przeglądowe.

1. Slominski AT, Zmijewski MA, **Skobowiat C**, Zbytek B, Slominski RM, Steketee JD. Sensing the environment: regulation of local and global homeostasis by the skin's neuroendocrine system. *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology: 2012 Vol. 212; pp. 1-115*. (MNiSW 20, IF 3.200).

Publikacja ta opisuje oddziaływania neuro-hormonalne mające na celu zapewnienie homeostazy skórnej oraz ogólnoustrojowej. Ponadto, zawiera ona informacje dotyczące wzajemnych relacji pomiędzy skórą a układem nerwowym i hormonalnym. Przedstawiono w niej współczesne poglądy na temat ekspresji układów regulacyjnych zarówno w stanach fizjologicznych jak i patologicznych, głównie w przebiegu chorób autoimmunologicznych skóry.

2. Slominski A, Zbytek B, Nikolakis G, Manna PR, **Skobowiat C**, Zmijewski M, Li W, Janjetovic Z, Postlethwaite A, Zouboulis CC, Tuckey RC. Steroidogenesis in the skin:

Implications for local immune functions. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2013, 137:107-123. (MNiSW **25**, IF **4.049**).

Dokonano zwięzłego opracowania procesów biosyntezy oraz regulacji przemian steroidów w skórze. Porównano zmienną ekspresję szlaków steroidogenezy (szlak od cholesterolu do kortyzolu/kortyzonu) w przebiegu chorób skóry u ludzi oraz różnych gatunków zwierząt pod wpływem promieniowania UV.

3. **Skobowiat C.** Contribution of neuropeptides and neurotransmitters in colitis. *Journal of Veterinary Science and Technology*, 2011, S5:001. doi:10.4172/2157-7579. (MNiSW -, IF -).

Publikacja ta przedstawia udział szeregu neurotransmiterów oraz peptydów regulacyjnych w etiopatogenezie i przebiegu zapaleń jelit. Wskazuje również na potencjalny terapeutyczny wpływ wybranych czynników.

4. **Skobowiat C, Majewski M.** Cytokines and depression - immunomodulatory properties of antidepressants. *Życie weterynaryjne*, 2007, 82(4):288-294. (MNiSW -, IF -).

W pracy tej zostały opisane wzajemne relacje pomiędzy cytokinami a neurotransmiterami oraz wpływ tego oddziaływania na etiopatogenezę depresji i dystymii u ludzi oraz zaburzenia dobrostanu u zwierząt hodowlanych.

5. **Skobowiat C, Bossowska A, Wojtkiewicz J, Majewski M.** Cisapride and new-generation prokinetics in veterinary medicine. *Medycyna Weterynaryjna*, 2005, 61(2):142-145. (MNiSW **15**, IF **0.259**).

Publikacja ta opisuje negatywne skutki stosowania cizaprydu na układ sercowo-naczyniowy oraz przedstawia nowe grupy leków, o mniejszej toksyczności, mogące w przyszłości zastąpić ten prokinetyk w medycynie weterynaryjnej.

**Udział w konferencjach i sympozjach naukowych krajowych i zagranicznych.**

Wyniki moich doświadczeń naukowych zostały przedstawione w **46** abstraktach, (w 21 jako pierwszy autor) zaprezentowanych na konferencjach i kongresach krajowych i międzynarodowych, w wykazie poniżej:

1. **Skobowiat C**, Slominski AT. Central hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis is activated by the ultraviolet B radiation. 44<sup>th</sup> Annual ESDR Meeting Sep. 10-13, 2014, Copenhagen, Denmark. *JID* 2014, 134, Suppl 2, S83.
2. Slominski A, Kim T-K, Takeda Y, Janjetovic Z, Brozyna A, **Skobowiat C**, Wang J, Postlethwaite A, Li W, Tuckey RC and Jetten AM. RORa and RORg Are Expressed in Human Skin and Serve As Receptors for Endogenously Produced Noncalcemic 20-Hydroxy- and 20,23-Dihydroxy-Vitamin D. Endocrine Society's 96th Annual Meeting and Expo, June 21–24, 2014, Chicago, IL, USA.
3. **Skobowiat C**, Slominski A. Ultraviolet B (UVB) stimulates central hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. 2014 Annual Meeting Society for Investigative Dermatology in Albuquerque New Mexico, USA, May 7-10.
4. **Skobowiat C**, Nejati R, Baumann J, Cooke Z, Slominski A. Systemic hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis is activated by ultraviolet B (UVB) radiation in C57BL/6 mice. XVIII PASPCR Congress Sep. 8-11, 2013, Madison, WI, USA.
5. **Skobowiat C**, Nejati R, Baumann J, Cooke Z, Slominski AT. Ultraviolet B (UVB) radiation activates systemic hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis expression in C57BL/6 mice. 2013 International Investigative Dermatology (IID) Meeting, May 8-11, 2013 in Edinburgh, Scotland
6. **Skobowiat C**, Nejati R, Baumann J, Cooke Z, Slominski A. Systemic hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis is activated by ultraviolet B (UVB) radiation in C57BL/6 mice. XVIII PASPCR 2013 Advances in Melanocyte and Melanoma Biology, September 8–11, 2013. The Fluno Center, Madison, WI, USA.
7. Zbytek B, **Skobowiat C**, Gupta M, Kempe M, Seagroves T, Slominski A. Enhanced expression of HIF-1Alpha in malignant melanomas vs. benign nevi. 49<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Dermatopathology Oct. 11-14, 2012, Chicago, IL, USA.

8. **Skobowiat C**, Nejati R, Lu L, Williams RW, Slominski AT. Ultraviolet radiation modulates cutaneous hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis in C57BL/6J and DBA/2J strains with divergent disease susceptibility. XVIIth PASPCR 2012 ‘The Power of Genetics and Pigmentation’. September 19–22, 2012, St. Regis Hotel, Deer Valley, Utah, USA.
9. **Skobowiat C**, Dowdy JC, Sayre RM, Slominski AT. Ultraviolet radiation A and B regulate the neuroendocrine stress response system in melanocyte/keratinocyte co-cultures. XXIst International Pigment Cell Conference in Bordeaux France, 21-24 September 2011.
10. **Skobowiat C**, Dowdy JC, Sayre RM, Slominski AT. Ultraviolet as a regulator of stress system in the human skin. Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology (SID) to be held in Phoenix, Arizona (USA) from May 4, 2011 – May 7, 2011.
11. **Skobowiat C**, Dowdy JC, Sayre RM, Slominski AT. The influence of Ultraviolet A, B and C on HPA axis expression in human skin ex-vivo and keratinocyte/melanocyte co-culture. PanAmerican Society of Pigment Cell Research (PASPCR) Pigmentation and Melanoma conference, Sept 30 - Oct 2, 2010, Vancouver, CA.
12. **Skobowiat C**, Calka J, Majewski M. Neuronal plasticity of SChG neurons supplying descending colon evoked by axotomy or target-tissue inflammation in the pig. X Congress of European Association Clinical Anatomy, Sept. 2-5, 2009, Istanbul, Turkey.
13. Gonkowski S, Burlinski P, **Skobowiat C**, Calka J. Axotomy-induced changes in CART immunoreactivity in enteric nervous system of porcine descending colon. XIII Congress of Polish Society of Veterinary Sciences, Sept. 18-20, 2008, Olsztyn, Poland.
14. **Skobowiat C**, Borejko K, Wojtkiewicz J, Bulc M, Majewski M. Distribution and co-localization patterns of CART and other biologically active substances in nerve fibers of the porcine uterine cervix and the paracervical ganglion. XVII International Symposium of Polish Network of Molecular and Cellular Biology, June 5-6, 2008, Krakow, Poland.
15. Bulc M, Lewczuk B, **Skobowiat C**. Unusual glycogen concretions in pineal gland of Common Gull (*Larus Canus*). XVII International Symposium of Polish Network of Molecular and Cellular Biology, June 5-6, 2008, Krakow, Poland.
16. **Skobowiat C**, Michalowska E, Gonkowski S, Burlinski P, Wojtkiewicz J, Bossowska A, Majewski M, Radziszewski P. Changes in the chemical coding of PCG neurons supplying porcine urinary bladder induced by botulinum toxin injections. XVII International

- Symposium of Polish Network of Molecular and Cellular Biology, June 5-6, 2008, Krakow, Poland.
17. **Skobowiat C**, Majewski M. The effect of experimentally induced inflammation on colon projecting SChG neurons in pig. XXVII Congress of Polish Anatomical Society and XLII Symposium of Polish Society of Histochemists and Cytochemists, Sept. 5-7, 2007, Poznan, Poland.
  18. Bogus-Nowakowska K, Robak A, Rowniak M, Wasilewska B, Bossowska A, Wojtkiewicz J, **Skobowiat C**, Majewski M. The distribution of CART immunoreactivity in the preoptic area of pigs. XXVII Congress of Polish Anatomical Society and XLII Symposium of Polish Society of Histochemists and Cytochemists, Sept. 5-7, 2007, Poznan, Poland.
  19. Gocek M, Wojtkiewicz J, Gonkowski S, Bossowska A, **Skobowiat C**, Burlinski P, Majewski M. The chemical coding of ZnT3-IR neurons in the abdominal part of the oesophagus. XXVII Congress of Polish Anatomical Society and XLII Symposium of Polish Society of Histochemists and Cytochemists, Sept. 5-7, 2007, Poznan, Poland.
  20. Gonkowski S, Bossowska A, Wojtkiewicz J, **Skobowiat C**, Majewski M. Doxazosin-induced changes in the number of ZnT3-LI colonic neurons in pigs. XXVII Congress of Polish Anatomical Society and XLII Symposium of Polish Society of Histochemists and Cytochemists, Sept. 5-7, 2007, Poznan, Poland.
  21. Robak A, Rowniak M, Bogus-Nowakowska K, Kolenkiewicz M, **Skobowiat C**, Majewski M. The distribution of GABA-ergic innervation and localization of CART-like immunoreactivity in the mamillary body of the pig. XXVII Congress of Polish Anatomical Society and XLII Symposium of Polish Society of Histochemists and Cytochemists, Sept. 5-7, 2007, Poznan, Poland.
  22. Wojtkiewicz J, **Skobowiat C**, Gonkowski S, Bossowska A, Burlinski P, Majewski M. CART-IR structures in the porcine autonomic and sensory nerve system. XXVII Congress of Polish Anatomical Society and XLII Symposium of Polish Society of Histochemists and Cytochemists, Sept. 5-7, 2007, Poznan, Poland.
  23. **Skobowiat C**, Majewski M. Axotomy induced changes in chemical coding of SChG neurons supplying descending colon in pigs. XXVII Congress of Polish Anatomical Society and XLII Symposium of Polish Society of Histochemists and Cytochemists, Sept. 5-7, 2007, Poznan, Poland.

24. **Skobowiat C**, Wojtkiewicz J, Bossowska A, Gonkowski S, Majewski M. The distribution of DBH-, NPY- and CGRP-IR nerve fibres in the isthmal part of *Mustela lutreola*'s oviduct – preliminary data. XVI International Symposium of Polish Network of Molecular and Cellular Biology, June 4-7, 2007, Krakow, Poland.
25. Wojtkiewicz J, Gonkowski S, Bossowska A, **Skobowiat C**, Liminowicz Z, Majewski M. Sources of preganglionic input to the superior cervical ganglion in the domestic pig. Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft, March 30 - April 2, 2007, Giessen, Germany.
26. Gonkowski S, Bossowska A, Wojtkiewicz J, **Skobowiat C**, Majewski M. Proliferative enteropathy-induced changes in the number of ZnT3-LI colonic neurons in the pig. Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft, March 30 - April 2, 2007, Giessen, Germany.
27. Bossowska A, Radziszewski P, Gonkowski S, **Skobowiat C**, Wojtkiewicz J, Majewski M. Resiniferatoxin-induced changes in the chemical coding of sensory neurons supplying the porcine urinary bladder. Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft, March 30 - April 2, 2007, Giessen, Germany.
28. **Skobowiat C**, Sroka A, Bossowska A, Wojtkiewicz J, Gonkowski S, Baran K, Liedtke K, Majewski M. Exogenously applied melatonin is able to change the chemical coding of intraovarian nerve fibers in *Mustela lutreola*. Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft, March 30 - April 2, 2007, Giessen, Germany.
29. Bossowska A, Gonkowski S, Wojtkiewicz J, **Skobowiat C**, Majewski M. Distribution and chemical coding of dorsal root ganglion sensory neurons innervating porcine urinary bladder. Congress of Polish Anatomical Society, Sept.10-13, 2006, Gdansk, Poland.
30. Gonkowski S, Kaminska B, Landowski P, Wojtkiewicz J, **Skobowiat C**, Bossowska A, Majewski M. ZntT3-IR neurons in enteric neurons of the human descending colon - a preliminary report. Congress of Polish Anatomical Society, Sept.10-13, 2006, Gdansk, Poland.
31. **Skobowiat C**, Wojtkiewicz J, Bossowska A, Gonkowski S, Majewski M. Chemical coding of sympathetic chain ganglia neurons supplying descending colon in the pig. Congress of Polish Anatomical Society, Sept.10-13, 2006, Gdansk, Poland.

32. Wojtkiewicz J, Bulczak B, Gonkowski S, Bossowska A, **Skobowiat C**, Majewski M. Distribution and chemical coding of neurons expressing ZnT3 in intramural ganglia of porcine stomach – preliminary study. XLI Polish Society of Histochemists and Cytochemists, Sept. 13 - 15, 2006, Stare Jablonki, Poland.
33. Wojtkiewicz J, Lasota E, Kiedrowska B, Gonkowski S, **Skobowiat C**, Bossowska A, Majewski M. Distribution pattern and chemical coding of neurons expressing calbindin in porcine inferior mesenteric ganglion. XLI Polish Society of Histochemists and Cytochemists, Sept. 13 - 15, 2006, Stare Jablonki, Poland.
34. Gonkowski S, Wojtkiewicz J, Bossowska A, **Skobowiat C**, Majewski M. ZnT3-positive neurons in enteric nervous system in pig. XLI Polish Society of Histochemists and Cytochemists, Sept. 13 - 15, 2006, Stare Jablonki Poland.
35. Janiuk I, Bossowska A, **Skobowiat C**, Zapart A, Wysocki J, Majewski M. Neurochemical characteristic of nerve fibers supplying ureter in pig - preliminary data. XLI Polish Society of Histochemists and Cytochemists, Sept. 13 - 15, 2006, Stare Jablonki, Poland.
36. Robak A, Rowniak M, Bogus-Nowakowska K, Wojtkiewicz J, Bossowska A, **Skobowiat C**, Majewski M. Neurochemical characteristic of SOM-positive neurons in porcine amygdala. XLI Polish Society of Histochemists and Cytochemists, Sept. 13 - 15, 2006, Stare Jablonki, Poland.
37. **Skobowiat C**, Szafranska B, Majewski M, Panasiewicz G, Gizejewski Z. Expression of dopamine  $\beta$ -hydroxylase in uterus-originated nerve fibers surrounding the placentomes of the European bison. XLI Polish Society of Histochemists and Cytochemists, Sept. 13 - 15, 2006, Stare Jablonki, Poland.
38. **Skobowiat C**, Baran J, Wojtkiewicz J, Bossowska A, Gonkowski S, Majewski M. Coexpression pattern of SOM- and NPY-IR nerve fibers supplying reproductive tract in gilts. XLI Polish Society of Histochemists and Cytochemists, Sept. 13 - 15, 2006, Stare Jablonki, Poland.
39. **Skobowiat C**, Szafranska B, Majewski M, Panasiewicz G, Bianga D, Gizejewski Z. Expression of D $\beta$ H and NPY in umbilical cord of Bison bonasus. XLI Polish Society of Histochemists and Cytochemists, Sept. 13 - 15, 2006, Stare Jablonki, Poland.
40. Gonkowski S, Wojtkiewicz J, Kaminska B, Landowski P, **Skobowiat C**, Bossowska A, Korzon M, Majewski M. Axotomy and inflammation influence the expression of calcium-



binding proteins in neurons of enteric nervous system in porcine descending colon. IV Conference of Polish Gastroenterology, Hepatology and Childrens Nutrition Association, May 12-14, 2006, Gdansk, Poland.

41. Wojtkiewicz J, Lasota E, Gonkowski S, Bossowska A, **Skobowiat C**, Kaminska B, Landowski P, Majewski M. Distribution and chemical pattern of calcium-binding neurons localized in IMG in experimentally-induced enteropathy in pig. IV Conference of Polish Gastroenterology, Hepatology and Childrens Nutrition Association, May 12-14, 2006, Gdansk, Poland.
42. Bossowska A, Radziszewski P, Borkowski A, **Skobowiat C**, Majewski M. Distribution pattern and neurochemical characteristic of SOM-IR nerve fibers supplying the urinary bladder in pig. XXXVI Conference of Polish Society for Urology, June 22-24, 2006, Lublin, Poland.
43. **Skobowiat C**, Bossowska A, Wojtkiewicz J, Gonkowski S, Majewski M. Differences in the colocalization pattern of GAL, NPY and SP in nerve fibres supplying human and feline ovary. Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft, March 6-9, 2005, Lipsk, Germany.
44. Wojtkiewicz J, Gonkowski S, Bossowska A, **Skobowiat C**, Majewski M. Coincidence pattern of ZnT3 and SOM in enteric neurons of the porcine small intestine. Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft, March 6-9, 2005, Lipsk, Germany.
45. Bossowska A, Radziszewski P, Gonkowski S, Wojtkiewicz J, **Skobowiat C**, Borkowski A, Majewski M. Interstitial cystitis-induced changes in the distribution pattern of SOM- and NPY-IR nerve fibers in porcine urinary bladder. Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft, March 6-9, 2005, Lipsk, Germany.
46. Jana B, Kucharski J, **Skobowiat C**, Dzienis A, Majewski M. Ovarian morphology and steroidogenic activity in gilts following surgical denervation at day 3 of the estrous cycle. 15th International Congress of Animal Reproduction, July, 2004, Porto Seguro, Brazil.

**Wygłoszone (forma ustnej prezentacji) komunikaty na międzynarodowych konferencjach naukowych.**

- **Skobowiat C.**, Słominski A. Central hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis is activated by the ultraviolet B radiation. 44th Annual ESDR Meeting, Collegiality award,

Copenhagen, Denmark 10-13 Sept. 2014. *Journal of Investigative Dermatology*, 2014, 134, Suppl. 2, S83.

- **Skobowiat C.**, Dowdy J.C., Sayre R.M., Tuckey R.C., Slominski A. Ultraviolet as a regulator of stress system in the human skin. Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology (SID), Albert Klingman award, Phoenix, Arizona (USA), May 4-7, 2011. *Journal of Investigative Dermatology*, 2011, 131, Suppl. 1, S117.
- **Skobowiat C.**, Dowdy J.C., Sayre R.M., Tuckey R.C., Slominski A. Ultraviolet radiation A and B regulate the neuroendocrine stress response system in melanocyte/keratinocyte co-cultures. XXI International Pigment Cell Conference (IPCC) Bordeaux, France, 21-24 Sept. 2011.

#### **Podsumowanie dorobku naukowego prac wchodzących w zakres osiągnięcia habilitacyjnego oraz pozostałych, łącznie.**

Mój dorobek naukowy na dzień **2 czerwca 2015** obejmuje: **29** publikacji oryginalnych opublikowanych w recenzowanych anglojęzycznych czasopismach indeksowanych w *JCR*, **5** prac przeglądowych oraz **46** doniesień i komunikatów opublikowanych w czasopismach naukowych (international proceedings) lub materiałach konferencyjnych, które były prezentowane na kongresach lub sympozjach krajowych (**26**) oraz zagranicznych (**20**).

Sumaryczna Liczba punktów MNiSW: **717.000**

Indeks oddziaływania (IF): **58.929**

Index Hirscha (h-index): **8** (*Web of Science*), **9** (*Scopus*), **10** (*Google Scholar*)

Indeks cytowań za okres 2003-2015: **251** (*Web of Science*), **302** (*Scopus*), **403** (*Google Scholar*)

#### **6. Informacje o grantach oraz projektach naukowych.**

- #0509-0802, Badania statutowe UWM w Olsztynie. „Badanie zjawiska plastyczności neuronalnej u zwierząt domowych.” Wykonawca.

- #3PO6K00722, Komitet Badań Naukowych. “On the role of sympathetic innervations during polycystic ovary syndrome (PCOS) in the pig.” Wykonawca.
- #006/0523.0209, Grant doktorski, UWM w Olsztynie. “The influence of axotomy and colitis on chemical coding of sympathetic chain ganglia (SChG) neurons in the pig.” Wykonawca.
- #IOS-0918934, National Science Foundation, USA “Regulated proopiomelanocortin expression in the skin. UV light as a regulator of CRH and POMC systems.” Wykonawca.

#### **7. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz informacja o współpracy naukowej habilitanta.**

- 2003 – 2009, Prowadziłem zajęcia dydaktyczne z przedmiotu fizjologia zwierząt dla studentów II roku weterynarii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego (UWM) w Olsztynie.
- 2005 – 2009, Prowadziłem koło naukowe histo- i cyto-chemików na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej UWM w Olsztynie. Studenci, nad którymi pełniłem opiekę naukową zdobywali nagrody i wyróżnienia na ogólnokrajowych konferencjach kół naukowych w zakresie biologii medycznej i eksperymentalnej.
- 2009 – 2014, Sprawowałem opiekę merytoryczną oraz nadzorowałem prace naukowo-badawcze nad studentami medycyny, doktorantami (graduate) oraz stażystami po doktoracie (postdoctoral fellows) na Uniwersytecie Medycznym Tennessee w Memphis, USA.
- 2015 – Obecnie, Prowadzę zajęcia dydaktyczne z przedmiotu farmakologia dla studentów III roku farmacji Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.
- Współpraca naukowa:
  - **Dr Andrzej Słomiński MD, PhD** Department of Pathology and Laboratory Medicine, Division of Dermatology, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN 38163, USA. Phone: +1 (901) 448 3741; E-mail: [aslomins@uthsc.edu](mailto:aslomins@uthsc.edu)  
Dotyczy zwierzęcych modeli badawczych w przebiegu chorób autoimmunologicznych skóry oraz neurobiologii naskórka.

- **Dr Ranjit Thirumaran - M.Pharm, PhD** Associate Director Clinical Lab Operations  
Genelex Corporation, 3101 Western Ave., Suite 100, Seattle, WA 98121. Phone: +1  
(206) 826-1926; Email: [ranjit@genelex.com](mailto:ranjit@genelex.com)  
Dotyczy zakresu badawczego w obrębie farmakoekonomiki oraz farmakogenomiki w  
projektowaniu badań przedklinicznych.
- **Dr Natalia Schlabritz-Lutsevich MD, PhD** Department of Obstetrics and  
Gynecology, Texas Tech University Health Sciences Center. Phone: +1 (432) 703  
5160; Email: [natalia.schlabritz-lutsevich@ttuhsc.edu](mailto:natalia.schlabritz-lutsevich@ttuhsc.edu)  
Dotyczy wymiany doświadczeń w zakresie neurobiologii układu rozrodczego u  
naczelných oraz innych gatunków zwierząt.
- **Dr. Michał Żmijewski PhD** Katedra i Zakład Histologii, Wydział Medyczny Gdański  
Uniwersytet Medyczny, M. Skłodowskiej-Curie 3a, 80-210, Gdańsk; Phone: +48 58  
349 14 55; Email: [mzmijewski@gumed.edu.pl](mailto:mzmijewski@gumed.edu.pl)  
Dotyczy wymiany doświadczeń w zakresie steroidogenezy skórnej oraz badań  
genetycznych w przebiegu chorób nowotworowych skóry.

## 8. Dodatkowe aktywności akademickie.

- 2007 – 2008, Współtworzyłem oraz byłem przewodniczącym pierwszej organizacji doktorantów na UWM w Olsztynie
- 2007 – 2008, Reprezentowałem doktorantów wobec senatu UWM oraz brałem udział w wyborze reprezentantów do Rady Głównej Nauki i Szkolnictwa Wyższego w Warszawie
- 2012 – 2014, Pełniłem funkcję sekretarza oraz skarbnika Postdoctoral Association na UTHSC w Memphis, USA

## 9. Towarzystwa Naukowe.

- 2011 – Obecnie, Członek, European Society for Dermatological Research
- 2011 – Obecnie, Członek, Society for Investigative Dermatology
- 2010 – Obecnie, Członek, Pan American Society of Pigment Cell Research.

**10. Kursy i szkolenia.**

- 2012 – 2013, Certyfikat w Badaniach Klinicznych, UTHSC, Memphis USA
- 2012 – 2013, Kurs przedsiębiorczości w badaniach biomedycznych i farmaceutycznych, College of Pharmacy UTHSC, Memphis USA.
- 2009, Staż w firmie, Centrum Innowacji i Transferu Technologii UWM – Komercjalizacja wyników badań oraz kreowanie postaw przedsiębiorczych przez UWM w Olsztynie poprzez staże, szkolenia i działania uświadamiające z zakresu przedsiębiorczości akademickiej.

**11. Nagrody i wyróżnienia.**

- 2010 – Obecnie, Recenzent naukowy dla czasopism: PLOS ONE, Folia Morphologica, Acta Veterinaria Hungarica i Neuroptides
- 2014, Collegiality Award od European Society of Dermatological Research (ESDR) 2014, Copenhagen, Denmark
- 2014, Nagroda za osiągnięcie naukowe od Department of Medicine, Research Symposium, UTHSC, Memphis, TN, USA
- 2013, Travel Grant od PanAmerican Society of Pigment Cell Research, Madison WI, USA
- 2013, Nagroda za osiągnięcie naukowe dla najlepszego senior postdoctoral fellow na UTHSC (Postdoctoral Research Trainee Senior Achievement Award, UTHSC, Memphis, TN, USA)
- 2013, Reprezentant UTHSC na ogólnoamerykański zjazd Zrzeszenia Postdoctoral Fellows (National Postdoctoral Association Annual Meeting) Charleston, SC, USA
- 2011, Nagroda za osiągnięcie naukowe dla najlepszego junior postdoctoral fellow na UTHSC (Postdoctoral Research Trainee Junior Achievement Award, Memphis TN, USA)
- 2011, Travel Grant od International Pigment Cell Conference, Bordeaux, France
- 2011, Albert M. Kligman Award od Society for Investigative Dermatology, Phoenix, AZ, USA

- 2010, Travel Grant od PanAmerican Society of Pigment Cell Research, Vancouver, BC, Canada
- 2009, Travel Grant od European Anatomy and Clinical Anatomy Association, Istanbul, Turkey

### Spis piśmiennictwa.

Arck PC, Slominski A, Theoharides TC, *et al.* (2006) Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *The Journal of investigative dermatology* 126:1697-704.

Bagosi Z, Csabafi K, Palotai M, *et al.* (2014) The effect of urocortin I on the hypothalamic ACTH secretagogues and its impact on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuropeptides* 48:15-20.

Bjorn LO (2008) Photobiology: the science of life and light. *Choice: Current Reviews for Academic Libraries* 45:1970-.

Bodo E, Kromminga A, Biro T, *et al.* (2009) Human female hair follicles are a direct, nonclassical target for thyroid-stimulating hormone. *The Journal of investigative dermatology* 129:1126-39.

Breuer J, Schwab N, Schneider-Hohendorf T, *et al.* (2014) Ultraviolet B light attenuates the systemic immune response in central nervous system autoimmunity. *Annals of neurology* 75:739-58.

Brodski C, Schnurch H, Dechant G (2000) Neurotrophin-3 promotes the cholinergic differentiation of sympathetic neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97:9683-8.

Brown MR, Fisher LA, Spiess J, *et al.* (1982) Corticotropin-releasing factor: actions on the sympathetic nervous system and metabolism. *Endocrinology* 111:928-31.

Carter S (2012) The medicalization of sunlight in the early twentieth century. *Journal of historical sociology* 25:83-105.

Chakraborty AK, Funasaka Y, Slominski A, *et al.* (1999) UV light and MSH receptors. *Annals of the New York Academy of Sciences* 885:100-16.

Ernfors P (2001) Local and target-derived actions of neurotrophins during peripheral nervous system development. *Cell Mol Life Sci* 58:1036-44.

Eskandari F, Sternberg EM (2002) Neural-immune interactions in health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 966:20-7.

Evers AW, Verhoeven EW, van Middendorp H, *et al.* (2014) Does stress affect the joints? Daily stressors, stress vulnerability, immune and HPA axis activity, and short-term disease and symptom fluctuations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 73:1683-8.

Farsani ZS, Behmanesh M, Sahraian MA (2015) Interleukin-10 but not transforming growth factor-beta1 gene expression is up-regulated by vitamin D treatment in multiple sclerosis patients. *Journal of the neurological sciences* 350:18-23.

Follett BK (2015) "Seasonal changes in the neuroendocrine system": Some reflections. *Front Neuroendocrinol* 37:3-12.

Gibbins IL, Morris JL (2000) Pathway specific expression of neuropeptides and autonomic control of the vasculature. *Regul Pept* 93:93-107.

Glebova NO, Ginty DD (2004) Heterogeneous requirement of NGF for sympathetic target innervation in vivo. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24:743-51.

Guilhou JJ (1998) The therapeutic effects of vitamin D3 and its analogues in psoriasis. *Expert opinion on investigational drugs* 7:77-84.

Hill CE, Hendry IA, Sheppard A (1987) Use of the fluorescent dye, fast blue, to label sympathetic postganglionic neurones supplying mesenteric arteries and enteric neurones of the rat. *J Auton Nerv Syst* 18:73-82.

Hill MN, Tasker JG (2012) Endocannabinoid signaling, glucocorticoid-mediated negative feedback, and regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroscience* 204:5-16.

Hohn A, Leibrock J, Bailey K, *et al.* (1990) Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature* 344:339-41.

Jones MP, Dilley JB, Drossman D, *et al.* (2006) Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil* 18:91-103.

Juzeniene A, Moan J (2012) Beneficial effects of UV radiation other than via vitamin D production. *Dermato-endocrinology* 4:109-17.

LeGates TA, Altimus CM, Wang H, *et al.* (2012) Aberrant light directly impairs mood and learning through melanopsin-expressing neurons. *Nature* 491:594-8.

Lewy AJ, Kern HA, Rosenthal NE, *et al.* (1982) Bright artificial light treatment of a manic-depressive patient with a seasonal mood cycle. *The American journal of psychiatry* 139:1496-8.

McLachlan EM (2003) Transmission of signals through sympathetic ganglia--modulation, integration or simply distribution? *Acta Physiol Scand* 177:227-35.

Moan J, Grigalavicius M, Dahlback A, *et al.* (2014) Ultraviolet-radiation and health: optimal time for sun exposure. *Advances in experimental medicine and biology* 810:423-8.

Nicolaidis NC, Charmandari E, Chrousos GP, *et al.* (2014) Circadian endocrine rhythms: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its actions. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1318:71-80.

Papadimitriou A, Priftis KN (2009) Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroimmunomodulation* 16:265-71.

Skobowiat C, Dowdy JC, Sayre RM, *et al.* (2011) Cutaneous hypothalamic-pituitary-adrenal axis homolog: regulation by ultraviolet radiation. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 301:E484-93.

Skobowiat C, Slominski AT (2015) UVB Activates Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in C57BL/6 Mice. *The Journal of investigative dermatology* 135:1638-48.

Slominski A, Postlethwaite AE (2015) Skin under the sun: when melanin pigment meets vitamin D. *Endocrinology* 156:1-4.

Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, *et al.* (2004) Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiological reviews* 84:1155-228.

Slominski A, Wortsman J (2000) Neuroendocrinology of the skin. *Endocrine reviews* 21:457-87.



Slominski A, Wortsman J, Pisarchik A, *et al.* (2001) Cutaneous expression of corticotropin-releasing hormone (CRH), urocortin, and CRH receptors. *FASEB J* 15:1678-93.

Smith SM, Vale WW (2006) The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci* 8:383-95.

Souza-Moreira L, Campos-Salinas J, Caro M, *et al.* (2011) Neuropeptides as pleiotropic modulators of the immune response. *Neuroendocrinology* 94:89-100.

Stenn KS, Paus R (2001) Controls of hair follicle cycling. *Physiological reviews* 81:449-94.

Swindle MM, Makin A, Herron AJ, *et al.* (2012) Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Vet Pathol* 49:344-56.

Talaber G, Jondal M, Okret S (2013) Extra-adrenal glucocorticoid synthesis: immune regulation and aspects on local organ homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 380:89-98.

Wiesmann C, de Vos AM (2001) Nerve growth factor: structure and function. *Cell Mol Life Sci* 58:748-59.

Zigmond RE (2001) Can galanin also be considered as growth-associated protein 3.2? *Trends Neurosci* 24:494-6; discussion 6.

Ziv Y, Nevler A, Willenz E, *et al.* (2015) A novel porcine model for chemically inducible Crohn's-like reaction. *Isr Med Assoc J* 17:19-23.

Zmijewski MA, Slominski AT (2011) Neuroendocrinology of the skin: An overview and selective analysis. *Dermato-endocrinology* 3:3-10.

Bydgoszcz, 2.06.2015

C. Skobowiat