

Anna Karolina Kiss

AUTOREFERAT

Osiągnięcia w działalności naukowej



Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Katedry: prof. dr hab. Marek Naruszewicz

1. Anna Karolina Kiss

2. Posiadane dyplomy:

Dyplom magistra farmacji- 1999, Akademia Medyczna w Warszawie

Dyplom doktora nauk farmaceutycznych- 2006, Akademia Medyczna w Warszawie, tytuł pracy: "Wpływ polifenoli z ziela wierzbówki kiprzycy (*Epilobii angustifolii herba*) na aktywność metalopeptydaz (ACE, NEP i APN)" wykonanej w Katedrze i Zakładzie Farmakognozji. Promotor: Prof. dr hab. Józef Kowalski

3. Informacje dotyczące zatrudnienia:

od 10.10.1999	Praca w Instytucie Biochemii i Biofizyki, Polskiej Akademii Nauk w Warszawie na stanowisku biologa
od 10.10.2000	Praca w Katedrze i Zakładzie Farmakognozji Akademii Medycznej w Warszawie na stanowisku asystenta
od 10.01.2006	Praca w Katedrze Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny) na stanowisku adiunkta

4. Osiągnięcia naukowe wchodzące w skład jedno-tematycznego cyklu:

Spis publikacji wchodzących w skład jedno-tematycznego cyklu:

- (1). Kiss AK, Derwińska M, Dawidowska A, Naruszewicz M; Novel biological properties of *Oenothera paradoxa* defatted seed extracts. Effects on the metalloproteinases activity: **Journal of Agricultural and Food Chemistry** 56, 7845-7852, 2008 (IF 2,532), MNiSW=32
- (2). Czerwińska M, Granica S, Kiss AK. Penta-*O*-galloilo- β -D-glukoza- nie tylko antyoksydant. Potencjalne działanie przeciwzapalne, przeciwnowotworowe i przeciwcukrzycowe. *Czynniki Ryzyka*, 61, 56-63, 2009, MNiSW =6
- (3). Kiss AK, Filipek A, Czerwińska M, Naruszewicz M; *Oenothera paradoxa* defatted seeds extract and its bioactive component penta-*O*-galloyl- β -D-glucose decreased production of reactive oxygen species and inhibited release of leukotriene B₄, interleukin-8, elastase and myeloperoxidase in human neutrophils. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 58, 9960-9966, 2010, (IF 2,816), MNiSW=32
- (4). Kiss AK, Derwińska M, Granica S. Quantitative analysis of biologically active polyphenols in evening primrose (*Oenothera paradoxa*) seeds aqueous extracts. **Polish Journal of Food and Nutrition Sciences**, 61, 109-113, 2011, MNiSW=9
- (5). Kiss AK, Naruszewicz M. Polyphenolic compounds characterization and nitrogen species scavenging capacity of *Oenothera paradoxa* defatted seed extracts. **Food Chemistry**, 131, 485-492, 2012 (IF 3,655), MNiSW=32
- (6). Kiss AK, Granica S, Stolarczyk M, Melzig MF. Epigenetic modulation of mechanisms involved in inflammation: Influence of selected polyphenolic substances on histone acetylation state. **Food Chemistry**, 131, 1028-1033, 2012 (IF 3,655), MNiSW=32
- (7). Kiss AK, Kapłon-Cieślicka A, Filipiak KJ, Opolski G, Naruszewicz M. *Ex vivo* effects of an *Oenothera paradoxa* extract on the reactive oxygen species generation and neutral

endopeptidase activity in neutrophils from patients after acute myocardial infarction. **Phytotherapy Research**, 26, 482-487, 2012 (IF 2,086), MNiSW=20

(8). Kiss AK, Filipek A, Żyżyńska – Granica B, Naruszewicz M. Effects of penta-*O*-galloyl- β -D-glucose on human neutrophil function: significant down-regulation of L-selectin expression. **Phytotherapy Research**, (IF 2,086), MNiSW=20, doi: 10.1002/ptr.4822

Sumaryczny IF= 16,83

Punkty MNiSW= 183

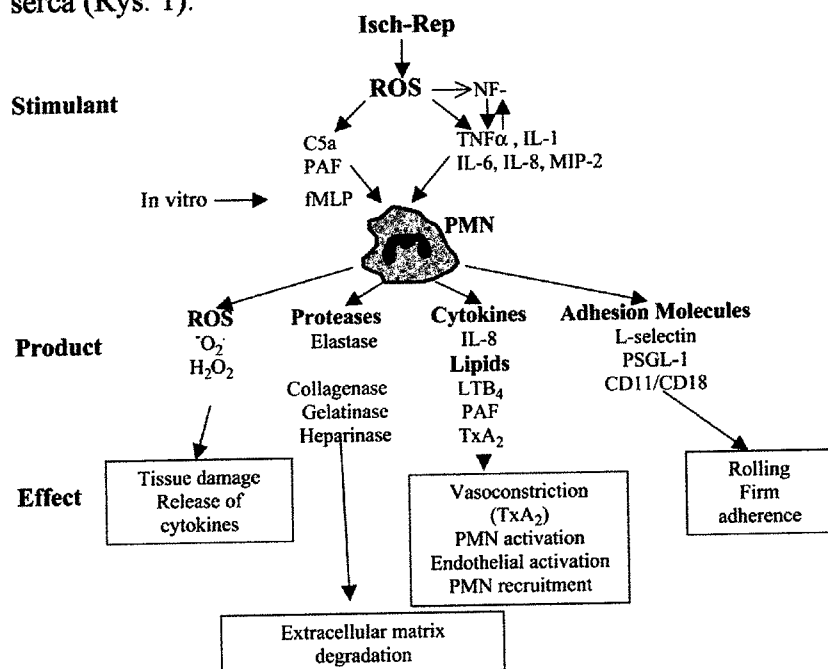
Cel i wyniki badań jedno-tematycznego cyklu:

„Badanie składu oraz aktywności biologicznej wyciągów z wyłoków z nasion wiesiołka dziwnego (*Oenothera paradoxa* Hudziok). Aktywność przeciwutleniająca i przeciwzapalna głównego składnika: penta-*O*-galoilo-beta-D-glukozy.”

Rodzaj *Oenothera* (*Oenotheraceae*) pochodzi z Ameryki Centralnej i Południowej a obecnie jest powszechnie uprawiany w Europie. Olej tłoczony z nasion *Oenothera biennis* L. oraz z *Oenothera paradoxa* Hudziok jest bogatym źródłem kwasu gamma-linolenowego (GLA) i znajduje zastosowanie w łagodzeniu objawów m.in. atopowego zapalenia skóry, napięcia przedmiesiączkowego, hipercholesterolemii i nefropatii cukrzycowej. Producenci oleju wiesiołkowego mogą produkować do 50 ton wyłoczonych nasion, które nie nadają się na paszę ze względu na małą wartość odżywczą. Wynika stąd problem utylizacji materiału odpadowego w celu ograniczania jego składowania. Dlatego od paru lat wzrosło zainteresowanie składem polifenolowym i aktywnością biologiczną wyciągów uzyskanych z wyłoków z nasion wiesiołka. Zwłaszcza wysoka aktywność antyoksydacyjną, która czynni je potencjalnymi kandydatami na składniki czynne preparatów mogących być stosowane pomocniczo w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Prowadzono też ciekawe badania wskazujące na działanie hamujące proliferację różnego typu komórek nowotworowych przez wyciągi z wyłoków z nasion wiesiołka. Badania te też były wykonywane z moim uczestnictwem, jednak nie wchodzą one w skład niniejszego cyklu.

Tematyka moich badań miała charakter kompleksowy i miała na celu dokładne zbadanie składu jakościowego i ilościowego związków polifenolowych występujących w różnych ekstraktach handlowych (dostępnych jako składnik suplementów diety) uzyskanych z wyłoków z wiesiołka dziwnego, wyizolowanie związków dominujących, zwłaszcza w

przypadku braku wzorców komercyjnych i potwierdzenie ich struktury metodami spektralnymi. Obok badań fitochemicznych niezwykle ważnym elementem mojej pracy były badania biologiczne dotyczące działania antyoksydacyjnego i przeciwzapalnego *in vitro* na modelach bezkomórkowych, na modelach komórkowych (neutrofile i monocyty) oraz badania *ex vivo* na komórkach neutrofilii pozyskanych z krwi pacjentów po świeżo przeżytym zawałe serca. Ten ostatni wymieniony etap badań był wykonany we współpracy z I Katedrą i Kliniką Kardiologii WUM. W badaniach tych szczególnie położyłam nacisk na zbadanie wpływu na hamowanie aktywności metalopeptydazy obojętnej endopeptydazy (NEP, neprylizyny, EC 3.4.24.11), enzymu odpowiedzialnego m.in. za rozkład peptydów natriuretycznych ANP i BNP, regulujących homeostazę układu sercowo-naczyniowego. Enzym ten występuje w największej ilości w nerkach, ale również w płucach, jelicie, nadnerczach, mózgu, sercu i obwodowym układzie naczyniowym. W tym ostatnim, głównym źródłem enzymu są neutrofile. Hamowanie aktywności NEP na powierzchni neutrofilii wzmacnia działanie protekcyjne BNP i ANP na komórki endotelium. Co ważne BNP powoduje natriurezę, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zmniejszenie obciążenia wstępnego komór mięśnia sercowego oraz działa antyproliferacyjnie. Stwierdzono także wyraźnie podwyższony poziom NEP w neutrofilach u osób ze świeżo przeżytym zawałem serca oraz u osób z niestabilną chorobą wieńcową. Jak do tej pory znane są głównie syntetyczne inhibitory NEP (np. phosphoramidon, retrothiophan), natomiast nie było wielu badań dotyczących roślinnych inhibitorów tego enzymu. Wybrany przeze mnie model badawczy na neutrofilach był podyktowany faktem iż wzmożona ilość i aktywność neutrofilii sprzyja powstaniu ognisk zapalnych i zaostrzeniu stanu w chorobach serca (Rys. 1).



Rys. 1.

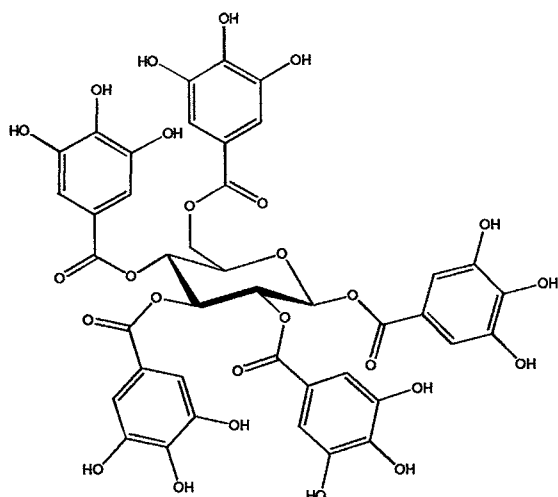
Vinten-Johansen,

J. Cardiovasc Res

2004 61:481-497

Z tego względu w swoich badaniach oceniałam także wpływ wyciągu z wytlóków z nasion wiesiołka dziwnego na funkcje neutrofilii oraz określiłam związki czynne. W toku badań wykazałam że penta-*O*-galoilo- β -D-glukoza jest najaktywniejszym składnikiem wyciągu. Dlatego też w dalszych badaniach opracowałam metodę izolacji tego związku z wyciągu (brak wzorca handlowego) oraz wykonałam badania aktywności biologicznej tego związku. Moje zainteresowanie penta-*O*-galoilo- β -D-glukozą wynikało też z faktu że jest to dość rzadki składnik roślin garbnikowych i jest obecnie obiektem zainteresowania wielu laboratoriów na świecie.

1, 2, 3, 4, 6-penta-*O*-galoilo- β -D-glukoza (PGG) jest estrem D-glukozy i pięciu reszt kwasu galusowego (Rys. 2).



Rys.2.

Związek ten jest prekursorem garbników hydrolizujących zarówno z grupy galotanoidów jak i elagotanoidów. PGG charakteryzuje się wysoką symetrią i hydrofobowością, co potwierdza zmierzony współczynnik podziału oktanol/woda wynoszący dla PGG 129. Ta właściwość wyróżnia PGG spośród innych polifenoli roślinnych i czyni ją interesującą jako związek o potencjalnych właściwościach biologicznych. Penta-*O*-galoilo- β -D-glukoza jest składnikiem czynnym kilku surowców leczniczych pochodzenia azjatyckiego takich jak piwonia lekarska (*Paeonia suffruticosa*) czy sumak chiński (*Rhus chinensis*). PGG występuje w niewielkich ilościach w surowcach krajowych (wyniki zaprezentowano w postaci posteru: Kiss AK, Kralczyńska M, Piwowarski J. Searching for the new sources of penta-*O*-galloyl- β -D-glucose (PGG) in plant materials rich in tannins. 7th International Symposium on Chromatography of Natural Products. Lublin, 14-17.06 2010). W ostatnich latach zwrócono uwagę nie tylko na silne działanie przeciwutleniające tego związku ale na silne działanie przeciwzapalne. Badania *in vitro* wykazały, że w sposób zależny od stężenia związek ten

zmniejszał uwalnianie czynnika martwicy nowotworu (TNF- α) i interleukiny IL-6. Udowodniono, że PGG (4-20 μ g/ml) znacząco hamowała produkcję tlenku azotu (NO) indukowaną przez LPS w sposób zależny od stężenia. W stężeniach 0,8 μ g/ml, 4 μ g/ml i 20 μ g/ml PGG hamowała produkcję prostaglandyny PGE₂ w odpowiednio 35%, 41% i 68%, a produkcję PGD₂ w 22%, 39%, 55%.

Szczególne znaczenie w zakresie działania przeciwzapalnego w obrębie układu naczyniowego ma zdolność PGG do hamowania ekspresji cząsteczek adhezyjnych VCAM-1 i ICAM-1 w komórkach śródbłónka żyły pępowinowej. Ponadto PGG hamuje ekspresję czynników chemotaktycznych, takich jak MCP-1 (monocyte chemoattractant protein), które także odgrywają znaczącą rolę w patogenezie chorób naczyniowych. Obiecujące badania *ex vivo*, wykazały że PGG ma wyraźny wpływ stabilizujący na elastynę w szczurzym modelu tętniaka aorty. Kierunki działania PGG omówiłam w publikacji przeglądowej (2).

Moją pracę naukową można scharakteryzować jako nowoczesne podejście do farmakognozji. Moje zainteresowania skupiają się zarówno na badaniu składu wyciągów, identyfikowaniu związków oraz izolacji związków rzadkich (nieдоступnych jako wzorce handlowe) i/lub dominujących a więc będących potencjalnie związkami czynnymi wyciągu jak i na wskazaniu mechanizmów działania na modelach komórkowych (izolowane komórki krwi, linie komórkowe) najaktywniejszych wyciągów i związków, zwłaszcza tych rzadkich i/lub dominujących.

W badaniach własnych wyciągów z wytlóków z nasion wiesiołka dziwnego wykazałam stosując metodę HPLC-DAD-MS/MS obecność pięć różnych grup związków: kwasów fenolowych, pochodnych flawan-3-olu (monomerycznych oraz polimerycznych), flawonoidów z grupy flawonoli, elagotanoidów (oenoteina B) oraz galotanoidów. W sumie zidentyfikowałam 31 związków (publikacja 5). Dominującymi związkami w wyciągach okazały się być kwas galusowy, (+)-katechina oraz penta-*O*-galoilo- β -D-glukoza, w wyciągach występowały też w sporych ilościach galusan etylu, kwas elagowy oraz dimeryczna procjanidyna B3 (publikacje 1, 4 i 5). Opracowałam także metodę izolacji penta-*O*-galoilo- β -D-glukozy oraz procjanidyny B3 z wyciągów oraz potwierdziłam strukturę obu związków metodami spektralnymi (publikacja 1). Wykazałam także, że w trakcie przechowywania wytlóków spada zawartość penta-*O*-galoilo- β -D-glukozy a wzrasta ilość kwasu galusowego, co wiąże się ze spadkiem aktywności przeciwutleniającej ekstraktów (publikacja 4). Kolejnym etapem moich badań było zbadanie wpływu różnych wyciągów o określonym składzie ilościowym na aktywność metalopeptydaz takich jak konwertaza angiotensynowa (ACE) i obojętna endopeptydaza (NEP). Najwyższą aktywność hamującą

wykazał wyciąg wodny (IC_{50} odpowiednio 55 i 4,7 $\mu\text{g/ml}$) i 60% etanolowy (IC_{50} odpowiednio 37 i 4,9 $\mu\text{g/ml}$) (publikacja 1). Ponieważ w badaniach prowadzonych w Katedrze Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii WUM nad cytotoksycznością wyciągów z nasion wiesiołka wykazano niską cytotoksyczność wyciągu wodnego i to on stanowił podstawę moich dalszych badań. Wyciąg ten standaryzowałam na zawartość głównych związków czynnych: kwas galusowy (3,70 mg/g), (+) katechina (23,43 mg/g), procjanidyna B3 (3,12 mg/g), galusan etylu (2,03 mg/g), kwas elagowy (1,48 mg/g) i penta-*O*-galoilo- β -D-glukoza (12,05 mg/g). Wykazałam że standaryzowany wyciąg wodny w modelu komórkowym na ludzkich neutrofilach działa silnie przeciwutleniająco, przeciwzapalnie i hamuje aktywność neutralnej endopeptydazy na zewnętrznej błonie komórkowej neutrofilu (publikacje 3 i 7). W swoich badaniach po raz pierwszy wykazałam, że wyciąg ten hamuje *ex vivo* wytwarzanie reaktywnych form tlenu (ROS) u chorych po świeżo przeżytym zawale serca (48 h). W neutrofilach izolowanych od chorych ($n=28$) wykazałam wyraźnie podwyższony poziom wytwarzania ROS zwłaszcza rodnika ponadtlenkowego O_2^- . Standaryzowany wyciąg wodny w niskich stężeniach (2 i 0,2 $\mu\text{g/ml}$) redukowały poziom ROS do poziomu charakterystycznego dla zdrowych ochotników ($n=28$) (publikacja 7). Potwierdziłam także że u chorych po świeżo przeżytym zawale zwiększona jest aktywność NEP na powierzchni neutrofilu o ponad 45% w stosunku do neutrofilu izolowanego od zdrowych ochotników. Standaryzowany wyciąg wodny w stężeniach 20-100 $\mu\text{g/ml}$ statystycznie znamienne zmniejszał aktywność NEP na powierzchni neutrofilu zarówno u izolowanych od zdrowych ochotników jak i od pacjentów ze świeżo przeżytym zawałem serca (publikacja 7). W badaniach jednorodnych związków występujących w wyciągu zarówno na izolowanym enzymie jak i w układzie komórkowym wykazałam, że najsilniej hamuje aktywność NEP penta-*O*-galoilo- β -D-glukoza i procjanidyna B3 (publikacje 1 i 7) z tym że aktywność związków była słabsza w układzie komórkowym. PGG wykazała IC_{50} 12,5 μM na modelu z użyciem izolowanego enzymu i IC_{50} 50 μM na modelu komórkowym. W swoich badaniach wykazałam także że PGG w stężeniach 1-100 μM zmniejszała wydzielanie ROS i aktywność NEP w neutrofilach izolowanych od pacjentów ze świeżo przeżytym zawałem serca (wyniki zaprezentowano w postaci posteru: Kiss AK, Kapłon-Cieślicka A, Filipiak K, Opolski G, Naruszewicz M. Penta-*O*-galloyl- β -D-glucose inhibits neutral endopeptidase (NEP) activity and ROS production in neutrophils isolated from healthy subjects and from patients with AMI. 79th European Atherosclerosis Society Congress. Geteburg-Szwecja, 26-29.06 2011). Moje badania własne uzasadniają celowość badań nad

suplementacją wyciągiem z odtłuszczonych nasion wiesiołka z chorobach sercowo naczyniowych.

W dalszych badaniach zajęłam się wpływem penta-*O*-galoilo- β -D-glukozy na funkcje neutrofili. Wskazałam, po raz pierwszy, że PGG w bardzo niskich stężeniach hamował wybuch tlenowy wywołany stymulacją neutrofili (IC_{50} od 0,2 do 1 μ M w zależności od użytego stymulatora) (publikacja 3). Poza hamowaniem wybuchu tlenowego PGG w stężeniach 10-50 μ M (IC_{50} 15 μ M) hamował wydzielanie mieloperoksydazy (MPO). W badaniach bezkomórkowy PGG okazał się być „wymiataczem” sztucznego rodnika DPPH (IC_{50} 3,9 μ M), reaktywnych form tlenu: O_2^- (IC_{50} 2,2 μ M), H_2O_2 (IC_{50} 0,8 μ M), HClO (IC_{50} 11,2 μ M), reaktywnych form azotu NO (IC_{50} 0,2 μ M) i ONOO $^-$ (IC_{50} 0,06 μ M) (publikacje 3, 4 i 5). Poza działaniem przeciwutleniającym wykazałam po raz pierwszy działanie hamujące funkcje stymulowanych neutrofili. W badaniach własnych zbadałam jak PGG wpływa na wydzielanie enzymów proteolitycznych elastazy i metaloproteinazy 9 (MMP-9), czynników prozapalnych interleukiny-8 (IL-8), leukotrienu B₄ (LTB₄) i cząsteczek adhezyjnych jak integryny β 2 (CD11b), a także na opóźnioną apoptozę neutrofili. PGG hamowała wydzielanie elastazy (IC_{50} 17 μ M), wydzielanie LTB₄, ale była bez wpływu na wydzielanie MMP-9. PGG zmniejszała także ekspresję integryny β 2 w sposób zależny od stężenia (5-50 μ M) a także działała w nieco wyższych stężeniach (10-50 μ M) apoptycznie w stosunku do komórek stymulowanych LPS-em. Penta-*O*-galoilo- β -D-glukoza wykazała wyraźny wpływ na obniżenie wydzielania IL-8 (IC_{50} 6,5 μ M). W badaniach wykazałam, że wydzielanie IL-8 przez stymulowane neutrofile jest wyraźnie obniżone pod wpływem PGG, efekt ten jest statystycznie znamienny przy stężeniu 5 μ M i niezależny od użytego stymulatora (LPS-u czy angiotensyny II) (publikacje 3 i 8). W badaniach innych ośrodków naukowych, wykazano, że aktywność PGG może być związana z wpływem tej cząsteczki na czynnik transkrypcyjny NF- κ B. W moich badaniach wykonanych w Instytucie Farmaceutycznym Wolnego Uniwersytetu w Berlinie, wykazałam, że przeciwzapalne działanie PGG może być związane z hamowaniem aktywności acetylotransferazy histonowej (publikacja 6), enzymu odpowiedzialnego za acetylację białek histonowych DNA powodujący łatwiejszy dostęp czynników transkrypcyjnych takich jak NF- κ B i efektywniejszą ekspresję genów białek prozapalnych. Ciekawym odkryciem w moich badaniach było wykazanie wpływu PGG na ekspresję selektyny L (CD62 L), która jest ekspresowana na powierzchni neutrofili w warunkach fizjologicznych i jest odpowiedzialna za przyleganie tych komórek do śródbłoka naczyniowego w warunkach stanu zapalnego tego ostatniego. PGG w stężeniach 0,1-20 μ M znacząco zmniejszała ekspresję CD62 L w niestymulowanych

neutrofilach (IC_{50} 0,5 μ M). W efekcie, preinkubacja niestymulowanych neutrofili z PPG powodowała zmniejszenie ich adhezji do stymulowanych TNF- α komórek śródbłónka żyły pępowinowej (HUVEC) (publikacja 8). Warto zwrócić uwagę, że podobny mechanizm działania wykazano dla niesterydowych leków przeciwzapalnych jak indometacyna, kwas acetylosalicylowy czy diklofenak.

Uzyskane wyniki wskazują, że wyciąg z wytlóków z wiesiołka dziwnego wykazuje silne działanie przeciwutleniające i hamujące aktywność obojętnej endopeptydazy. Wykazane właściwości wyciągu są związane z obecnością różnych grup polifenoli w tym zwłaszcza penta-*O*-galoilo- β -D-glukozy. Związek ten jest też w głównej mierze odpowiedzialny za działanie przeciwzapalne. Hamujący wpływ PGG na produkcję reaktywnych form tlenu, zwłaszcza rodnika ponadtlenkowy O_2^- , na wydzielanie mieloperoksydazy i chemoatraktantów (IL-8) może prowadzić do zmniejszenia tworzenia toksycznego rodnika peroksyazotynowego (także poprzez jego wymiatanie przez PGG) oraz do zmniejszenia interakcji pomiędzy leukocytami a śródbłonkiem naczyniowym. W tym ostatnim przypadku, istotną rolę odgrywałoby zmniejszenie ekspresji selektyny L, a w przypadku dotarcia neutrofili do miejsca stanu zapalnego i ich uaktywnieniu, także zmniejszenie ekspresji integryny $\beta 2$. Na tej drodze PGG i bogate w nią ekstrakty roślinne mogłyby się przyczyniać do zmniejszenia ryzyka progresji arteriosklerozy. Wydaje się to być ciekawym kierunkiem działania tego polifenolu, zwłaszcza, że ostatnio wykazano w badaniach na zwierzętach aktywność tego związku po podaniu doustnym a także obecność we krwi niezmienionej penta-*O*-galoilo- β -D-glukozy.

Obecnie prowadzone są dalsze badania nad aktywnością PGG w kierunku chorób sercowo-naczyniowych na modelach zwierzęcych we współpracy z Katedrą i Kliniką Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi, Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz z Zakładem Fizjologii Klinicznej, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego.

Piśmiennictwo

1. Arimura T, Kojima-Yuasa A et al. Caspase-independent apoptosis induced by evening primrose extract in Ehrlich ascites tumor cells. *Cancer Letters* 201, 9-16, 2003.
2. Bałasińska B, Troszyńska A. Total antioxidative activity of evening primrose (*Oenothera paradoxa*) cake extract measured in vitro by liposome model and murine L1210 cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 46, 3558-3563, 1998.

3. Banach M, Markuszewski L, Zasłonka J et al. Rola zapalenia w patogenezie miażdżycy. *Przegląd Epidemiologiczny*, 58, 663-670, 2004.
4. Birch AE, Fenner GP, Watkins R et al. Antioxidant properties of evening primrose seed extracts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 49, 4502-4507, 2001.
5. Bogdan M, Sielski S, Grześk G et al. Mózgowy peptyd natriuretyczny w niewydolności serca. *Forum Kardiologów* 9, 1-7, 2004.
6. Diaz-González F, González-Alvaro I, Campanero MR et al. Prevention of in vitro neutrophils endothelial attachment through shedding of L-selectin by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Clinical Investigation* 95, 1756-1765, 1995.
7. Isenburg JC, Simionescu DT, Stacher BC et al. Elastin stabilization for treatment of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2007, 115: 1729-37.
8. Iwamoto I, Kimura A, Ochiai K et al. Distribution of Neutral endopeptidase activity in human blood leukocytes. *Journal of Leukocyte Biology* 1991, 49, 116-125
9. Kang DG, Moon MK, Choi DH et al. Vasodilatory and anti-inflammatory effects of the 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl- β -glucose (PGG) via a nitric oxide-cGMP pathway. *European Journal of Pharmacology* 524, 111-19, 2005.
10. Kim M-S., Park S-B., Suk K. et al. Gallotannin isolated from Euphorbia species, 1, 2, 6- Tri-O-galloyl- β -D-allose, decreases nitic oxide production through inhibition of nuclear factor- κ B and downstream inducible nitric oxide syntase expression. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 32, 1053-6, 2009.
11. Krzysztalowska M. Peptyd natriuretyczny typu B w chorobach sercowo naczyniowych. *Czynniki Ryzyka* 56, 19-28, 2008.
12. Li L, Shaik AA, Zhang J et al. Preparation of penta-O-galloyl- β -D-glucose from tannic acid and plasma pharmacokinetic analyses by liquid-liquid extraction and reverse-phase HPLC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 54, 545-550, 2011.
13. Lee SJ, Lee IS, Mar W. Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 activity by 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl- β -glucose in murine macrophage cells. *Archives of Pharmaceutical Research* 26, 832-839, 2003.
14. Lee H, Seo N, Jeong S et al. Oral administration of penta-O-galloyl- β -D-glucose suppresses triple-negative breast cancer xerograft growth and metastasis in strong association with JAK1-STAT3 inhibition. *Carcinogenesis* 32, 804-811, 2011.
15. Gómez-Gavero MV, Dominguez-Jiménez C, Carretero JM et al. Down-regulation of L-selectin expression in neutrophils by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: role of intracellularATP concentration. *Blood* 96, 3592-3600, 2000.
16. Matsumura T, Kugiyama K, Sugiyama S at al. Neutral endopeptidase 24.11 in neutrophils modulates protective effects od natriuretic peptides against neutrophils-induced endothelial cytotoxicity. *Journal of Clinical Investigation* 97, 2192-2203, 1996.

17. Mtairag M, Houard X, Rais S et al. Pharmacological potentiation of natriuretic peptide limits polymorphonuclear neutrophil-vascular cell interactions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 22, 1824-1831, 2002.
18. Naruko T, Ueda M, Haze K et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 106, 2894-2900, 2002.
19. Painter RG, Dukes R, Sullivan J et al. Function of neutral endopeptidase on the cell membrane of human neutrophils. *Journal of Biological Chemistry* 263, 9456-9461, 1988.
20. Oh GS, Pae HO, Choi BM et al. Penta-O-galloyl- β -D-glucose inhibits phorbol myristate acetate-induced interleukin-8 gene expression in human monocytic U937 cells through its activation of nuclear factor- κ B. *International Immunopharmacol.* 4, 377-86, 2004.
21. Pawlak A, Gil RJ. Markery procesu zapalnego a niewydolność serca. *Folia Cardiologica* 11, 861-871, 2004.
22. Pellegrina CD, Padovani G, Mainente F et al. Anti-tumor potential of a gallic acid-containing phenolic fraction from *Oenothera biennis*. *Cancer Letters* 226, 17-25, 2005.
23. Podrez EA, Schmitt D, Hoff HF et al. Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro. *Journal of Clinical Investigation* 103, 1547-1560, 1999.
24. Rudolph V, Rudolph TK, Hennings JC et al. Activation of polymorphonuclear neutrophils in patients with with impaired left ventricular function. *Free Radical Biology and Medicine* 43, 1189-1196, 2007.
25. Turner AJ, Isaac RE, Coates D. The neprilysin (NEP) family of zinc metalloendopeptidases: Genomics and function. *BioEssays* 23, 261-269, 2001.
26. Vitent-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovascular Research* 61, 481-497, 2004.
27. Wettasinghe M, Shahidi F. Evening primrose meal: a source of natural antioxidants and scavenger of hydrogen-derived free radicals. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 47, 1801-1812, 1999.
28. Wettasinghe M., Shahidi F, Amarowicz R. Identification and quantification of low molecular weight phenolic antioxidants in seeds of evening primrose (*Oenothera biennis* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 50, 1267-1271, 2002.
29. Wettasinghe M, Shahidi F. Iron (II) chelation activity of extracts of borage and evening primrose meals. *Food Research International* 2002, 35, 65-71
30. Zhang J, Kim S-H, Hagerman E, et al. Anti-cancer, anti-diabetic and other pharmacological and biological activities of penta-galloyl-glucose. *Pharmaceutical Research* 2009, 26, 2066-80.
31. Żebrowki MR, Kierus A, Żebrowska A. Zawał serca jako proces immunologiczny. *Forum Kardiologów* 2000, 4 113-116

5. Działalność naukowo badawcza:

Moją pracę naukową można scharakteryzować jako nowoczesne podejście do farmakognozji. Moje zainteresowania skupiają się zarówno na badaniu składu wyciągów, identyfikowaniu związków oraz izolacji związków rzadkich (lub niedostępnych jako wzorce handlowe), niezidentyfikowanych w danym surowcu lub nowych nieopisanych dotąd w piśmiennictwie. Materiałem do badań są wyciągi roślinne stosowane w lecznictwie i/lub popularnie stosowane w tzw. medycynie ludowej, aż do materiałów odpadowych po obróbce surowca roślinnego (jak w przypadku tematu pracy habilitacyjnej). Przy wyborze surowca kieruje się wiedzą, a następnie badaniami przesiewowymi na konkretną aktywność (enzymy biorące udział w procesach zapalnych, neurodegeneracyjnych czy kontrolujące ciśnienie krwi) i/lub obecność ciekawego związku (np. penta-*O*-galoilo- β -D-glukozy, oenoteiny B i oleaceiny). Dalszym etapem jest izolacja frakcji a w końcu związku/związków odpowiedzialnych za działanie wyciągów oraz opracowanie metody jego/ich oznaczania w materiale roślinnym (w tym także walidacja metody np. oznaczania oenoteiny B i penta-*O*-galoilo- β -D-glukozy). Jak do tej pory samodzielnie i z zespołem doktorantów zidentyfikowałam/iśmy metodą HPLC-DAD-MS/MS i/lub wyizolowałam/iśmy około 100 związków z grupy kwasów fenolowych, fenylopropanoidów, flawonoidów, garbników, kumaryn i irydoidów, z czego trzy wyizolowane związki są nowymi strukturami a kilkanaście było stwierdzonych po raz pierwszy w danych surowcach.

Celem mojej pracy, obecnie prowadzonej z zespołem czterech doktorantów, jest także wskazanie na mechanizm działania na modelach komórkowych (izolowane komórki krwi, linie komórkowe) najaktywniejszych wyciągów i związków, zwłaszcza tych rzadkich i/lub dominujących. Jak do tej pory udało mi się scharakteryzować kierunki działania (przeciwutleniającego, przeciwzapalnego, ochronnego na peptydy natriuretyczne i antyproliferacyjnego) oenoteiny B, głównego składnika ziela wierzbowki/wierzbownicy, oleaceiny składnika oliwki europejskiej i liści ligustra czy penta-*O*-galoilo- β -D-glukozy, której wielokierunkowe działanie jest przedmiotem mojej pracy habilitacyjnej, oraz wielu innych ekstraktów roślinnych bogatych w związki garbnikowe. Najnowszym kierunkiem moich badań jest badanie powstawania z elagotanoidów obecnych w ekstraktach roślinnych, pod wpływem bakterii jelitowych, urolityn oraz ocena ich aktywności biologicznej (otrzymane dwa granty NCN-u).

W badaniach często podpieram się też współpracą z innymi katedrami WUM (Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Zakład Chemii Fizycznej, Katedra i Zakład

Biologii i Botaniki Farmaceutycznej, I Katedra i Klinika Kardiologii) innymi uniwersytetami (Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi UJ) oraz z jednostkami zagranicznymi (Wolny Uniwersytet w Berlinie, Zakład Biologii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Wiedniu, Instytut Fizjologii).

Główne kierunki moich badań naukowych:

1. Badanie składu i aktywności biologicznej wyciągów uzyskanych z różnych gatunków z rodzaju *Epilobium*. Część badań była wykonywana w ramach pracy doktorskiej (**8 publikacji**).
2. Badanie aktywności sekoirydoidów: oleoeuropeiny i oleaceiny występujących w rodzinie *Oleaceae* oraz wyciągów bogatych w tę grupę związków. (**2 publikacje**)
3. Poszukiwanie substancji roślinnych garbnikowych o działaniu przeciwzapalnym. (**1 publikacja**)
4. Badanie składu jakościowego garbnikowych i flawonoidowych surowców farmakopealnych.
5. Badanie powstawania z elagotanoidów obecnych w ekstraktach roślinnych, pod wpływem bakterii jelitowych, urolityn oraz ocena ich aktywności biologicznej na modelach linii raka prostaty i komórkach neutrofilii.
6. Poszukiwanie substancji roślinnych hamujących aktywność acetylocholinoesterazy i butyrylocholinoesterazy. (**2 publikacje**)

Za najistotniejsze swoje osiągnięcia naukowe uważam:

- Zidentyfikowanie metodami chromatograficznym i/lub wyizolowanie i potwierdzenie struktury, w toku dotychczasowej pracy zawodowej, ponad 50 związków polifenolowych z ziela wierzbówki i wierzbownic, liści ligustra i odtłuszczonych nasion z wiesiołka.
- Wskazanie na nowe właściwości biologiczne dimerycznego elagotanoidu oenoteiny B
- Wyizolowanie z liści ligustra oleoeuropeiny i jej dialdehydowej pochodnej oleaceiny oraz wykazanie inhibicji aktywności obojętnej endopeptydazy (NEP) przez ten ostatni
- Izolacja selektywnych inhibitorów butyrylocholinoesterazy z korzeni arcydzięgla
- Wskazanie na nowe właściwości biologiczne polifenoli z odtłuszczonych nasion z wiesiołka
- Wyizolowanie z odtłuszczonych nasion z wiesiołka galotanoidu penta-*O*-galoilo- β -D-glukozy i wykazanie jego właściwości przeciwutleniających i przeciwzapalnych

6. Współpraca naukowa międzynarodowa i krajowa:

1. Współpraca z Katedrą i Zakładem Biologii i Botaniki Farmaceutycznej WUM (dr Wojciech Szypuła) w ramach grantu MNiSzW „Wroniec widlasty *Huperzia selago* w kulturze in vitro jako źródło hupercyny A i innych alkaloidów mających aktywność inhibitorów acetylocholinesterazy” (N N405 362237/2009-2012). Współudział w wykonywaniu testów enzymatycznych oraz opracowywania metod rozdziału alkaloidów metodą HPLC i chromatografii kolumnowej.
2. Współpraca z Zakładem Mikrobiologii Farmaceutycznej WUM (dr Joanna Stefańska) dotycząca badania powstawania metabolitów elagotanoidów pod wpływem beztlenowych bakterii jelitowych.
3. Współpraca z I Katedrą i Kliniką Kardiologii WUM (prof. Grzegorz Opolski) dotycząca badania wpływu oliwy ekstra virgin zawierającej oleaceinę na parametry stany zapalne u pacjentów po zawale serca.
4. Współpraca z Zakładem Fizjologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego (prof. dr hab. Andrzej Beręsewicz) dotycząca badania wpływu penta-*O*-galoilo- β -D-glukozy na izolowane serce świnek morskich poddanych niedokrwieniu/reperfuzji.
5. Współpraca z Katedrą i Kliniką Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi, Uniwersytet Jagielloński (prof. dr hab. Tomasz Guzik) dotycząca badania wpływu penta-*O*-galoilo- β -D-glukozy na ciśnienie krwi oraz stan zapalny śródbłonna naczyniowego u myszy z wywołanym angiotensyną II nadciśnieniem tętniczym.
6. Współpraca z Instytutem Biologii Farmaceutycznej, Wolny Uniwersytet w Berlinie (prof. Matthias Melzig) dotycząca badania wpływu wyciągów roślinnych na aktywność metalopeptydaz oraz działania przeciwzapalnego wyciągów roślinnych, izolowanych związków oraz ich metabolitów na różnych modelach komórkowych.
7. Współpraca z Instytutem Fizjologii, Wiedeński Uniwersytet Medyczny (prof. Thomas Moeslinger) dotycząca działania przeciwzapalnego wyciągów z różnych gatunków z rodzaju *Epilobium* oraz oenoteiny B na modelu mysich makrofagów.
8. Współpraca z Instytutem Biologii Farmaceutycznej, Lipski Uniwersytet (prof. Hans Wilhelm Rauwald) dotycząca aktywności biologicznej oleaceiny.

7. Autorstwo lub współautorstwo publikacji naukowych w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR):

1. Kiss A*, Kowalski J, Melzig MF; Compounds from *Epilobium angustifolium* L. inhibit the specific metallopeptidases ACE, NEP and APN; **Planta Medica** 70, 919-923, 2004 (IF 1,639), MNiSW=27
2. Kiss A*, Polcyn A, Kowalski J; Metallopeptidases ACE, NEP and APN inhibition by plant extracts. **Acta Poloniae Pharmaceutica** 62, 209-302, 2005, MNiSW=9
3. Kiss A*, Kowalski J, Melzig MF; Effect of *Epilobium angustifolium* L. extracts and polyphenols on cell proliferation and neutral endopeptidase activity in selected cell lines. **Pharmazie** 61, 66-69, 2006 (IF 0,606), MNiSW=20
4. Kiss A*, Kowalski J, Melzig MF; Induction of neutral endopeptidase activity in PC-3 cells by an aqueous extract of *Epilobium angustifolium* L. and oenothain B. **Phytomedicine** 13, 284-289, 2006 (IF 1,403), MNiSW=32
5. Bazylko A, Kiss AK, Kowalski J; Densitometric determination of flavonoids in methanolic and aqueous extracts of *Epilobii angustifolii* herba by use of HPTLC. **JPC- Journal of Planar Chromatography- Modern TLC** 20, 53-56, 2007 (IF 0,683), MNiSW=20
6. Bazylko A, Kiss AK, Kowalski J; High-performance thin-layer chromatography method for quantitative determination of oenothain B and quercetin glucuronide in aqueous extracts of *Epilobii angustifolii* herba. **Journal of Chromatography A** 1173, 146-150, 2007 (IF 3,641), MNiSW=32
7. Kiss AK*, M Mańk, MF Melzig; Dual inhibition of metallopeptidases ACE and NEP by extracts, and iridoids from *Ligustrum vulgare* L.: **Journal of Ethnopharmacology** 120, 220-225, 2008 (IF 2,260), MNiSW=32
8. Kiss AK, Derwińska M, Dawidowska A, Naruszewicz M; Novel biological properties of *Oenothera paradoxa* defatted seed extracts. Effects on the metallopeptidases activity: **Journal of Agricultural and Food Chemistry** 56, 7845-7852, 2008 (IF 2,532), MNiSW=32
9. Jaszewska E, Kośmider A, Kiss AK, Naruszewicz M; Pro-oxidative and pro-apoptotic action of deffated seeds of *Oenothera paradoxa* on human skin melanoma cells. **Journal of Agricultural and Food Chemistry** 57, 8282-8289, 2009 (IF 2,469), MNiSW=32
10. Wszelaki N, Kuciun A, Kiss AK; Screening of traditional European herbal medicines for acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activity. **Acta Pharmaceutica**, 60, 119-128, 2010, (IF 1,312), MNiSW=2

11. Kiss AK, Filipek A, Czerwińska M, Naruszewicz M; *Oenothera paradoxa* defatted seeds extract and its bioactive component penta-*O*-galloyl- β -D-glucose decreased production of reactive oxygen species and inhibited release of leukotriene B₄, interleukin-8, elastase and myeloperoxidase in human neutrophils. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 58, 9960-9966, 2010, (IF 2,816), MNiSW=32
12. Jaszewska E, Kośmider A, Kiss AK, Naruszewicz M. *Oenothera paradoxa* defatted seeds extract containing pentagalloylglucose and procyanidins potentiates the cytotoxicity of vincristine. **Journal of Physiology and Pharmacology** 61, 637-643, 2010 (IF 2,130), MNiSW=32
13. Kiss AK*, Bazyłko A, Filipek A, Granica S, Jaszewska E, Kiarszys U, Kośmider A, Piwowarski J. Oenothlein B's contribution to the anti-inflammatory and antioxidant activity of *Epilobium* sp. **Phytomedicine** 18, 557-560, 2011 (IF 3,268), MNiSW=32,
14. Kiss AK*, Derwińska M, Granica S. Quantitative analysis of biologically active polyphenols in evening primrose (*Oenothera paradoxa*) seeds aqueous extracts. **Polish Journal of Food and Nutrition Sciences**, 61, 109-113, 2011, MNiSW=9,
15. Szypuła WJ, Kiss AK, Pietrosiuk A, Świst M, Danikiewicz W, Olszowska O; Determination of huperzine A in *Huperzia selago* plants from wild population and obtained in *in vitro* culture by high-performance liquid chromatography using a chaotropic mobile phase. **Acta Chromatographica**, 23, 339-352, 2011, (IF 0,760), MNiSW=20
16. Piwowarski JP, Kiss AK, Kozłowska-Wojciechowska M. Anti-hyaluronidase and anti-elastase activity screening of tannin-rich plant materials used in traditional polish medicine for external treatment of diseases with inflammatory background. **Journal of Ethnopharmacology**, 137, 937-941, 2011, (IF 3,014), MNiSW=32
17. Wszelaki N, Paradowska K, Jamróz MK, Granica S, Kiss AK*. Bioactivity-guided fractionation for butyrylcholinesterase inhibitory activity of furanocoumarins from *Angelica archangelica* L. Roots and Fruits. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 17, 9186-9193, 2011, (IF 2,823), MNiSW=32
18. Kiss AK*, Naruszewicz M. Polyphenolic compounds characterization and nitrogen species scavenging capacity of *Oenothera paradoxa* defatted seed extracts. **Food Chemistry**, 131, 485-492, 2012 (IF 3,655), MNiSW=32
19. Czerwińska M, Kiss AK*, Naruszewicz M. A comparison of antioxidant activity of oleuropein and its dialdehydic form oleacein. **Food Chemistry**, 131, 953-960, 2012 (IF 3,655), MNiSW=32,

20. Kiss AK*, Granica S, Stolarczyk M, Melzig MF. Epigenetic modulation of mechanisms involved in inflammation: Influence of selected polyphenolic substances on histone acetylation state. **Food Chemistry**, 131, 1028-1033, 2012 (IF 3,655), MNiSW=32,
21. Kiss AK, Kapłon-Cieślicka A, Filipiak KJ, Opolski G, Naruszewicz M. *Ex vivo* effects of an *Oenothera paradoxa* extract on the reactive oxygen species generation and neutral endopeptidase activity in neutrophils from patients after acute myocardial infarction. **Phytotherapy Research**, 26, 482-487, 2012, (IF 2,086), MNiSW=20
22. Granica S, Kiss AK. Secondary metabolites from aerial parts of *Oenothera hoelscheri* Renner ex Rostański. **Biochemical Systematics and Ecology**, 44, 44-47, 2012, (IF 0,931), MNiSW=20
23. Schmid D, Gruber M, Piskaty C, Woehs F, Renner A, Nagy Z, Kaltenböck A, Wasserscheid T, Bazylko A, Kiss AK, Moeslinger T. Inhibition of nuclear factor kappa B dependent cytokine and inducible nitric oxide synthesis by the macrocyclic ellagitannin oenothetin B in LTR-stimulated RAW 264.7 macrophages. **Journal of Natural Products**, 75, 870-875, 2012, (IF 3,128), MNiSW=32
24. Bazylko A, Stolarczyk M, Derwińska M, Kiss AK. Determination of antioxidant activity of extracts and fractions obtained from *Galinsoga parviflora* and *Galinsoga quadriradiata* herb, and qualification of the most active fractions using TLC and HPLC method. **Natural Product Research**, 2011, (IF 1,009), MNiSW=20, doi:10.1080/14786419.2011.582469
25. Granica S, Bazylko A, Kiss AK. Determination of macrocyclic ellagitannin-oenothetin B in plant materials by HPLC-DAD-MS. Method development and validation. **Phytochemical Analysis** (IF 2,633), MNiSW=27, doi: 10.1002/pca.2358
26. Kiss AK*, Filipek A, Żyżyńska – Granica B, Naruszewicz M. Effects of penta-*O*-galloyl- β -D-glucose on human neutrophil function: significant down-regulation of L-selectin expression. **Phytotherapy Research**, (IF 2,086), MNiSW=20, doi: 10.1002/ptr.4822

* publikacje w których jestem autorem korespondencyjnym

8. Osiągnięcia naukowo-badawcze we wszystkich obszarach wiedzy:

Autorstwo lub współautorstwo monografii, publikacji naukowych w innych czasopismach międzynarodowych lub krajowych

1. Kiss AK, Kowalski J; Chemoprewencja rozwoju raka prostaty: działanie naturalnych polifenoli in vitro i in vivo. Czynniki Ryzyka 47, 54-59, 2006
2. Kiss AK; Indukcja enzymów II fazy przez związki polifenolowe pochodzenia naturalnego. Potencjalne działanie ochronne i chemoprewencyjne. Czynniki Ryzyka 55, 55-63, 2007
3. Kiss A, Naruszewicz M; Naturalne środki lecznicze w zapobieganiu i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego (rozdział, 10str.). Kardiologia Zapobiegawcza, Medical Education, Warszawa, 2007
4. Bazyłko A, Kiss AK, Naruszewicz M; Zastosowanie koagregowanej diosminy w przewlekłej niewydolności żylniej: Czynniki Ryzyka 58, 26-30, 2008
5. Czerwińska M, Granica S, Kiss AK; Penta-*O*-galoilo- β -D-glukoza- nie tylko antyoksydant. Potencjalne działanie przeciwzapalne, przeciwnowotworowe i przeciwcukrzycowe. Czynniki Ryzyka, 61, 56-63, 2009
6. Machowski M, Kaliszewska D, Kiss A. Chromatograficzne metody izolacji i identyfikacji flawonoidów i saponin. Biuletyn Wydziału Farmaceutycznego WUM, 4, 27-37, 2010
7. Piwowarski J, Kiss A, Naruszewicz M; Substancje roślinne i związki pochodzenia naturalnego w prewencji i terapii chorób układu sercowo-naczyniowego (rozdział, 18str.). Kardiologia Zapobiegawcza III, Medical Education, Warszawa, przygotowane do druku

Sumaryczny *impact factor* publikacji naukowych

Suma: IF=54,194; MNiSW=662

Liczba cytowań publikacji

Wg Web of Science: 81 cytowań (54 cytowań bez cytowań własnych)

Indeks Hirscha

Wg Web of Science: 6

Kierowanie krajowymi projektami badawczymi lub udział w takich projektach

1. Praca własna "Ocena metod standaryzacji preparatów roślinnych w świetle najnowszych badań" (nr AM: 03-FW-25/W-1/2002-2004), projekt realizowany w Katedrze i Zakładzie Farmakognozji AM w Warszawie; **wykonawca**
2. Praca własna "Opracowanie nowych metod standaryzacji preparatów roślinnych w świetle aktualnych badań" (nr AM: 03-FW-25/W-1/2005-2007), kontynuacja tematu z 2002-2004, projekt realizowany w Katedrze i Zakładzie Farmakognozji AM w Warszawie; **kierownik tematu**
3. Praca Młodego Badacza "Wpływ wybranych wyciągów roślinnych na żywotność ludzkich fibroblastów" (nr WUM: 03-FW-25/N-1/2008-2009), projekt realizowany w Katedrze Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii WUM; **kierownik tematu**
4. Grant MNiSzW „Wroniec widlasty *Huperzia selago* w kulturze in vitro jako źródło hupercyny A i innych alkaloidów mających aktywność inhibitorów acetylocholinesterazy” (N N405 362237/2009-2012), projekt realizowany w Katedrze i Zakładzie Biologii i Botaniki Farmaceutycznej WUM; **wykonawca**
5. Praca Własna "Wpływ wyciągu wodnego z wyłoków wiesiołka oraz jego głównego składnika penta-*O*-galoilo- β -D-glukozy na adhezję i apoptozę ludzkich neutrofilów" (nr WUM: FW-25/W-1/2010-2011), projekt realizowany w Katedrze Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii WUM; **kierownik tematu**
6. Grant MNiSzW „Ocena wpływu wybranych substancji pochodzenia naturalnego na komórki macierzyste śródbłoka poddane działaniu angiotensyny II. Badania in vitro” (N405 024540/2011-2013), projekt realizowany w Katedrze Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii WUM; **wykonawca**
7. Grant NCN „Czy wyciągi pozyskiwane z *Epilobium* sp. mogą hamować proliferację komórek prostaty LNCaP poprzez wpływ na aktywność acetylotransferazy histonowej (HAT)?” (2011/01/D/NZ4/01261) projekt realizowany w Katedrze Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii WUM; **kierownik tematu**
8. Grant NCN „Wpływ metabolitów elagotanoidów produkowanych przez bakterie flory jelitowej- urolityn na prozapalną aktywność neutrofilów w kontekście chorób układu sercowo naczyniowego.” (2011/03/N/NZ7/01785) projekt realizowany w Katedrze Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii WUM; **opiekun naukowy**

Krajowe nagrody za działalność naukową

Nagrody Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego:

1. Nagroda zespołowa naukowa II stopnia za publikacje dotyczącą badania wpływu związków polifenolowych występujących w ziele wierzbowki koprzyca na aktywność wybranych metalopeptydaz

Warszawa, 20 czerwca 2005

2. Nagroda indywidualna III stopnia za publikacje dotyczące badania aktywności biologicznej związków polifenolowych

Warszawa, 17 listopada 2007

3. Nagroda indywidualna II stopnia za cykl publikacji w zakresie poszukiwania roślinnych inhibitorów metalopeptydaz

Warszawa, 26 października 2009

4. Nagroda zespołowa naukowa III stopnia za badania nad wpływem polifenoli z wyciągu z wyłoków wiesiołka na funkcję ludzkich neutrofilów

Warszawa, 24 października 2011

Wygłoszenie referatów na międzynarodowych lub krajowych konferencjach tematycznych

1. Kiss AK, Kapłon A, Filipiak K, Opolski G, Naruszewicz M; Wpływ wyciągu wodnego z odtłuszczonych nasion wiesiołka i polifenoli na funkcje neutrofilów izolowanych od zdrowych ochotników i chorych ze świeżo przeżytym zawałem serca. XIII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą, Krąg, 15-18.11 2009. Abstrakt z wystąpienia ustnego opublikowano w czasopiśmie Czynniki Ryzyka 3, 95, 2009

2. Kiss AK, Filipek A, Naruszewicz M. Effect of *Oenothera paradoxa* defatted seed extract and penta-*O*-galloyl- β -D-glucose on human polymorphonuclear leukocyte function. II Konferencja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa 18.12 2009, wystąpienie ustne

3. Kiss AK, Naruszewicz M. Aktywność biologiczna penta-*O*-galoilo- β -D-glukozy wyizolowanej z wyłoków z nasion wiesiołka dziwnego. III Konferencja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa 17.12 2010, wystąpienie ustne

9. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz współpraca międzynarodowa

Udział w międzynarodowych lub krajowych konferencjach naukowych

1. Kiss A, Kowalewska A, Strzelecka H. Phenolic acids and coumarins in *Graminis rhizoma*. 3th International Symposium on Chromatography of Natural Products. Lublin-Kazimierz Dolny, 12-15.06 2002
2. Kiss A, Kowalski J, Melzig MF. Preliminary data about the inhibition of peptidases by selected compounds from willow herb. 51st Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Kilonia-Niemcy, 31.09-04.10 2003.
3. Kiss A, Kowalski J. Inhibicja metalopeptydaz (ACE i NEP) przez wybrane flawonoidy z ziela wierzbówki kiprzycy. V Konferencja Flawonoidy i ich zastosowanie. Rzeszów, 27-29.05 2004
4. Kiss A, Glinkowska G, Kowalski J. Phenolic acids from *Epilobium angustifolium* L. and their ability to inhibit metallopeptidases (ACE, NEP and APN). 4th International Symposium on Chromatography of Natural Products. Lublin-Kazimierz Dolny, 14-17.06 2004
5. Kiss A, Polcyn A, Kowalski J. Wpływ wyciągów roślinnych na aktywność metalopeptydaz ACE, NEP, i APN *in vitro*. 11th International Congress of Polish Herbal Committee. Poznań, 24-25.07 2005, Abstrakt opublikowano w czasopiśmie Herba Polonica, Supplement1, 51, 2005
6. Kiss A, Kowalski J, Melzig MF. Oenothlein B from *Epilobium angustifolium* L. induced neutral endopeptidase activity in prostate cancer PC-3 cells. 53st Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Florencja-Włochy, 21-25.08 2005
7. Derwińska M, Kiss AK, Naruszewicz M. Biological activity of extracts from defatted seeds of *Oenothera paradoxa*. 55st Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Graz-Austria, 02-06.09 2007, Abstrakt opublikowano w czasopiśmie Planta Medica 73, 972-973, 2007 (IF 1, 848)
8. Kiss AK, Derwińska M, Melzig MF. Dual inhibition of metallopeptidases (ACE and NEP) by iridoids from *Ligustrum vulgare* L. leaf. 55st Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Graz-Austria, 02-06.09 2007, Abstrakt opublikowano w czasopiśmie Planta Medica 73, 972, 2007 (IF 1, 848)
9. Kiss A, Kiarszys U, Piwowarski K, Staszewska A, Bazylko A. Contribution of oenothlein B in the anti-inflammatory activity of *Epilobium* sp. Extracts. 7th Joint Meeting of

AFERP, ASP, GA, PSE & SIF. Ateny-Grecja, 3.-8.08 2008. Abstrakt opublikowano w czasopiśmie *Planta Medica* 73, 972, 2008 (IF 1,960)

10. Kiss AK, Derwińska M, Naruszewicz M. Effects of *Oenothera paradoxa* defatted seed extracts on metallopeptidase activity. 7th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF. Ateny-Grecja, 3.-8.08 2008. Abstrakt opublikowano w czasopiśmie *Planta Medica* 73, 972, 2008 (IF 1,960)

11. Kiss A, Filipiak K, Opolski G, Naruszewicz M. Evening primrose (*Oenothera paradoxa*) defatted seed extract inhibit neutral endopeptidase (NEP) activity in neutrophils isolated from healthy subjects and from patients with AMI. XV International Symposium on Atherosclerosis. Boston-USA, 14-1 8.06, 2009. Abstrakt opublikowano w *Atherosclerosis Supplement* 10, P1420, 2009

12. Kiss AK, Naruszewicz M. Effects of *Oenothera paradoxa* defatted seed extracts and penta-*O*-galloyl- β -D-glucose on human polymorphonuclear leukocyte function. 57th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research. Genewa-Szwajcaria, 16.-20.08 2009. Abstrakt opublikowano w czasopiśmie *Planta Medica* 75, 1013, 2009 (IF 2,039)

13. Kiss AK, Wszelaki N, Paradowska K. Butyrylcholinesterase inhibitors from *Angelica archangelica* L. roots. 57th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research. Genewa-Szwajcaria, 16.-20.08 2009. Abstrakt opublikowano w czasopiśmie *Planta Medica* 75, 943, 2009 (IF 2,039)

14. Kiss AK, Kapłon A, Filipiak K, Opolski G, Naruszewicz M. Wpływ wyciągu wodnego z odtłuszczonych nasion wiesiołka i polifenoli na funkcje neutrofilii izolowanych od zdrowych ochotników i chorych ze świeżo przeżytym zawałem serca. XIII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą. Krag, 15-18.11 2009. Abstrakt z wystąpienia ustnego opublikowano w czasopiśmie *Czynniki Ryzyka* 3, 95, 2009

15. Kiss AK, Filipek A, Naruszewicz M. Effect of *Oenothera paradoxa* defatted seed extract and penta-*O*-galloyl- β -D-glucose on human polymorphonuclear leukocyte function. II Konferencja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Warszawa, 18.12 2009, wystąpienie ustne

16. Kiss AK, Filipek A, Czerwińska M, Naruszewicz M. Efekt przeciwzapalny penta-*O*-galoilo- β -D-glukozy- wpływ na funkcje ludzkich neutrofilii. XXI Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego. Gdańsk, 12-15.09 2010

17. Czerwińska M, Kiss AK, Naruszewicz M. Oleoeuropeina i jej dialdehydowa pochodna oleaceina- porównanie aktywności antyoksydacyjnej. XXI Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego. Gdańsk, 12-15.09 **2010**

18. Czerwińska M, Kiss AK, Naruszewicz M. A comparative study of the effects of oleuropein and its dialdehydic form oleacein on human neutrophils oxidative burst. 58th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research. Berlin-Niemcy, 29.08.-2.09 **2010**. Abstrakt opublikowano w czasopiśmie *Planta Medica* 76, 1261, 2010 (**IF 2,369**)

19. Kiss AK, Filipek A, Naruszewicz M. Inhibition of human polymorphonuclear leukocyte responsiveness by penta-*O*-galloyl- β -D-glucose. 58th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research. Berlin-Niemcy, 29.08.-2.09 **2010**. Abstrakt opublikowano w czasopiśmie *Planta Medica* 76, 1375, 2010 (**IF 2,369**)

20. Kiss AK, Kralczyńska M, Piwowarski J. Searching for the New sources of penta-*O*-galloyl- β -D-glucose (PGG) in plant materials rich in tannins. 7th International Symposium on Chromatography of Natural Products. Lublin, 14-17.06 **2010**

21. Kiss AK, Naruszewicz M. Aktywność biologiczna penta-*O*-galoilo- β -D-glukozy wyizolowanej z wycieków z nasion wiesiołka dziwnego. III Konferencja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Warszawa, 17.12 **2010**, wystąpienie ustne

22. Czerwińska M, Kiss AK, Naruszewicz M. A comparative study of the effects of oleuropein and oleacein on human neutrophil oxidative burst and monocytes nitric oxide production. 79th European Atherosclerosis Society Congress. Geteburg-Szwecja, 26-29.06 **2011**

23. Kiss AK, Kapłon-Cieślicka A, Filipiak K, Opolski G, Naruszewicz M. Penta-*O*-galloyl- β -D-glucose inhibits neutral endopeptidase (NEP) activity and ROS production in neutrophils isolated from healthy subjects and from patients with AMI. 79th European Atherosclerosis Society Congress. Geteburg-Szwecja, 26-29.06 **2011**

Otrzymane nagrody i wyróżnienia

Nagrody Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego:

1. Nagroda zespołowa dydaktyczna I stopnia za uzyskanie najwyższej oceny pracy dydaktycznej w rankingu studentów Wydziału Farmaceutycznego

Warszawa, 21 listopada 2005

2. Nagroda zespołowa dydaktyczna I stopnia za współudział w opracowaniu podręcznika pt:
"Kardiologia Zapobiegawcza II"

Warszawa, 27 czerwca 2008

Członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych

1. GA Society for Medicinal and Natural Product Research,
2. Polskie Towarzystwo Badań nad Miazdżycą

Opieka naukowa nad studentami

Opieka w latach 2006-2011 nad studentami Wydziału Farmaceutycznego WUM (IV-V rok) w ramach koła naukowego przy Katedrze Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii. Przez podany okres uczestnikami koła było 12 osób oraz otrzymano cztery Mini-Granty studenckie.

Opieka w latach 2001-2011 nad 13 pracami magisterskimi, w tym sześć prac zdobyło I lokatę w konkursach prac magisterskich w tematyce „Lek Naturalny”.

Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze promotora pomocniczego

1. Magdalena Stolarczyk: „Wpływ standaryzowanych wyciągów z różnych gatunków rodzaju *Epilobium* na proliferację komórek raka prostaty hormonozależnego (LNCaP) i wydzielanie antygenu gruczołu krokowego (PSA). Poszukiwanie związków czynnych.

Otwarcie przewodu: 16.11.2011

2. Monika Czerwińska: „Porównanie wpływu oleoeuropeiny oraz jej pochodnej oleaceiny na produkcję reaktywnych form tlenu oraz inne funkcje ludzkich neutrofilii”.

Otwarcie przewodu: 16.11.2011

Staże w zagranicznych lub krajowych ośrodkach naukowych

-Staż z zakresu techniki oznaczania aktywności metalopeptydaz *in vitro*; Zakład Biologii Farmaceutycznej Wolnego Uniwersytetu w Berlinie (01.09-15.09.2001)- zaproszenie od Prof. M.F. Melziga.

-Staż z zakresu hodowli komórek *in vitro*, oraz wykonanie części pracy doktorskiej; Prof.M.F.Melzig, Zakład Biologii Farmaceutycznej Wolnego Uniwersytetu w Berlinie (01.01.-31.04.2004)- zaproszenie od Prof. M.F. Melziga.

-Staż naukowy po doktoracie, badanie dotyczące wpływu polifenoli na mechanizmy epigenetyczne; Zakład Biologii Farmaceutycznej Wolnego Uniwersytetu w Berlinie (25.10.-03.12.2010)- zaproszenie od Prof. M.F. Melziga.

Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych

W latach 2008–2012 recenzowałam 15 prac eksperymentalnych w czasopismach: *Biochimica et Biophysica Acta-General Subjects*, *Acta Biologica Cracoviensia Series Botanica*, *Acta Pharmaceutica*, *Food and Chemical Toxicology*, *Food Chemistry*, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *Phytotherapy Research*, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *Chemical Papers* i *Chromatographia*.

Akiss