Kraków, 25 stycznia 2020

Ocena rozprawy habilitacyjnej i dorobku naukowego dr n. med. Macieja Sałagi, adiunkta w Zakładzie Biochemii, Międzywydziałowej Katedry Chemii i Biochemii Medycznej, Wydziału Lekarskiego, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

CHARAKTERYSTYKA KANDYDATA. Dr n. med. Maciej Sałaga ukończył studia na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego w roku 2012. Cztery lata po ukończeniu studiów uzyskał doktorat nauk medycznych w zakresie biologii medycznej nadany przez Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na podstawie rozprawy doktorskiej: „Nowe potencjalne środki terapeutyczne pochodzenia naturalnego i syntetycznego o działaniu przeciwbiegunkowym, przeciwzapalnym i przeciwbólowym w układzie pokarmowym". Promotorem tej rozprawy doktorskiej był Pan prof. dr hab. Jakuba Fichna. Od 2016 roku kandydat pracuje w Zakładzie Biochemii, Międzywydziałowej Katedry Chemii i Biochemii Medycznej, Wydziału Lekarskiego, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi najpierw jako asystent, a obecnie jako adiunkt i główny specjalista ds. badań naukowych.

Habilitant szkolił się na stażach zagranicznych, w 2014 roku przez 6 tygodni w Dani w Neurobiology Research Unit, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital (pod opieką profesora Jensa Mikkelsena), a w 2015 roku przez 6-miesięcy w USA, w laboratorium dr. Kirilla Martemyanova w Department of Neuroscience, The Scripps Research Institute (pod opieką dr Martemyanova).

Dr Maciej Sałaga może poszczycić się wieloma nagrodami i wyróżnieniami, wśród których znajdują się uzyskane w 2018 roku Stypendium START Fundacji na rzecz Nauki Polskiej dla wyróżniających się młodych naukowców, uzyskane w 2017 roku Stypendium dla Wybitnych Młodych Naukowców przyznane przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa wyższego na lata 2018-2021, Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za wybitne osiągnięcia naukowe przyznane w roku 2014, Stypendium motywacyjne i stypendium dla najlepszych doktorantów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w roku 2013, Nagroda dla autorów poniżej 35

roku życia przyznana przez Komitet Naukowy Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii przyznana w 2013, trzykrotna nagroda zespołowa przyznana przez Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, oraz kilka zaproszeń na międzynarodowe konferencje.

Dr Maciej Sałaga ma duże doświadczenie dydaktyczne. Od roku 2012 prowadzi zajęcia z Biochemii dla studentów II roku kierunku lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Prowadził również dodatkowe zajęcia fakultatywne pt.: „Przygotowanie studenta kierunku lekarskiego do zawodu naukowca". Habilitant jest też opiekunem dwóch studentów mających indywidualny tok studiów w ramach Koła Naukowego Młodych Farmakologów, prowadzonego w Zakładzie Biochemii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi przez prof. Jakuba Fichnę. Jest też promotorem pomocniczym w dwóch przewodach doktorskich realizowanych na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Promotorem tych przewodów doktorskich jest prof. Jakub Fichna. Warto dodać, że habilitant ma również osiągniecia na polu popularyzacji nauki.

DOROBEK NAUKOWY kandydata poza osiągnieciem habilitacyjnym zawiera się w 30 oryginalnych pracach opublikowanych w czasopismach posiadających IF (w wielu z nich jest pierwszym autorem). Sumaryczny współczynnik oddziaływania (Impact Factor) prac habilitanta, poza pracami włączonymi do habilitacji wynosi 94,096, w tym 34,294 w pracach, w których występuje jako pierwszy autor.

Zakres zainteresowań badawczych kandydata, który rozwija od początku swojej kariery naukowej począwszy od jej rozprawy doktorskiej, dotyczy zagadnień farmakologii układu pokarmowego i obejmuje wiele ciekawych i dobrze opublikowanych prac. W sumie, prace autora cytowane są 524 razy (stan na luty 2019 rok), i jego index Hirscha wynosi 15. Ten dorobek spełnia całkowicie wymagania stawiane habilitantom w Polsce w zakresie ich liczby i jakości oraz udziału prac pierwszo-autorskich.

Habilitant był kierownikiem trzech projektów finansowanych przez NCN lub MNiSW (Preludium, Etiuda, Iuventus Plus) oraz zastępcą kierownika projektu finansowanego przez FNP (TEAM), ma więc też doświadczenie w zdobywaniu grantów.

PRACA HABILITACYJNA. Osiągniecie naukowe będące podstawą habilitacji pod zbiorczym tytułem „Scharakteryzowanie nowych celów farmakologicznych oraz ocena aktywności terapeutycznej nowych związków o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym w chorobach przewodu pokarmowego" obejmuje 5 publikacji oryginalnych (ich łączny współczynnik oddziaływania wynosi 20,469) oraz 1 publikację poglądową opublikowaną w czasopiśmie o IF=3.112 przytoczonych poniżej:

1. *Sałaga M, Binienda A, Piscitelli F, Mokrowiecka A, Cygankiewicz AI, Verde R, Malecka-Panas E, Kordek R, Krajewska WM, Di Marzo V, Fichna J. Systemic administration of serotonin exacerbates abdominal pain and colitis via interaction with the endocannabinoid system. 2019, Biochem Pharmacol, 161:37-51 (IF=4.235, MNiSW=40).*

2. *Sałaga M, Binienda A, Tichkule RB, Thakur GA, Makriyannis A, Storr M, Fichna J. The novel peripherally active cannabinoid type 1 and serotonin type 3 receptor agonist AM9405 inhibits gastrointestinal motility and reduces abdominal pain in mouse models mimicking irritable bowel syndrome. 2018, Eur J Pharmacol, 836:34-43 (IF=3.040, MNiSW=30).*

3. *Binienda A, Storr M, Fichna J, Sałaga M. Efficacy and Safety of Serotonin Receptor Ligands in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review. 2018, Curr Drug Targets, 19(15):1774-1781 (IF=3.112, MNiSW=35).*

4. *Sałaga M, Binienda A, Draczkowski P, Kosson P, Kordek R, Jozwiak K, Fichna J. Novel peptide inhibitor of dipeptidyl peptidase IV (Tyr-Pro-D-Ala-NH(2)) with anti-inflammatory activity in the mouse models of colitis. 2018, Peptides, 108:34-45 (IF=2.851, MNiSW=25).*

5. *Sałaga M, Mokrowiecka A, Jacenik D, Cygankiewicz AI, Malecka-Panas E, Kordek R, Krajewska WM, Sobocinska MK, Kamysz E, Fichna J. Systemic Administration of Sialorphin Attenuates Experimental Colitis in Mice via Interaction With Mu and Kappa Opioid Receptors. 2017, J Crohns Colitis, 11(8):988-998 (IF=6.637, MNiSW=40).*

6. *Sałaga M, Mokrowiecka A, Zielinska M, Malecka-Panas E, Kordek R, Kamysz E, Fichna J. New Peptide Inhibitor of Dipeptidyl Peptidase IV, EMDB-1 Extends the Half-Life of GLP-2 and Attenuates Colitis in Mice after Topical Administration. 2017, J Pharmacol Exp Ther, 363(1):92-103 (IF=3.706, MNiSW=35).*

Na uwagę zasługuje fakt, że we wszystkich pracach oryginalnych, habilitant jest pierwszym autorem, a w pracy poglądowej ostatnim autorem. Podobnie jak dorobek naukowy poza osiągnieciem habilitacyjnych, tak i osiągniecie zgłaszane jako podstawa habilitacji, w swoim

zakresie i jakość prac całkowicie spełnia oczekiwania wobec kandydatów przystępujących do habilitacji w Polsce.

Osiągniecie Habilitanta dotyczy farmakologii układu pokarmowego, a w szczególności obejmuje:

1/ Zbadanie interakcji pomiędzy endogennym układem serotoninowym i kanabinoidowym w przebiegu stanu zapalnego jelita grubego;

2/ Scharakteryzowanie przeciwbiegunkowego i przeciwbólowego działania związku AM9405, który jest mieszanym ligandem receptorów kanabinoidowych i serotoninowych;

3/ Scharakteryzowanie aktywności przeciwzapalnej i mechanizmu działania dwóch nowych, peptydowych inhibitorów DPP IV;

4/ Scharakteryzowanie przeciwzapalnego działania sialorfiny, która jest naturalnym inhibitorem aminopeptydazy N i neprylizyny i wykazanie, że zależy od receptorów opioidowych.

W pracy, która się ukazała w czasopiśmie *Biochemical Pharmacology* habilitant wykazał, w modelu zwierzęcym, że przewlekłe podawanie serotoniny wywołuje - za pośrednictwem receptorów serotoninowych typu 3 i 4 - działanie przeciwzapalne i prowadzi do obniżenia ekspresji fosfolipazy D (NAPEPLD) i syntetyzowanych z udziałem tego enzymu anandamidu i 2-arachidonoglicerolu i w jelicie grubym. Wnioski o powiazaniu układu serotoninowego i kanabinoidowym autor potwierdził na podstawie badań bioptatów jelita od pacjentów z NZJ, stwierdził bowiem podwyższenie hydroksylazy tryptofanowej 1 (TPH1) oraz obniżenie NAPEPLD w próbkach kolonoskopowych pobranych od pacjentów chorych na NZJ. Ta dobrze napisana i bogata w wyniki oryginalna praca stanowi ważne osiągniecie autora szczególnie, że ma charakter translacyjny. Jej uzupełnieniem jest praca opublikowana w *Eur J Pharmacology,* w której autor wykazał, że związek AM9405, który jest mieszanym ligandem receptorów kanabinoidowych typu 1 (CB1) i serotoninowych typu 3 (5-HT3) ma działanie przeciwbiegunkowe i złagodził ból trzewny w mysich modelach naśladujących objawy czynnościowych zaburzeń przewodu pokarmowego.

Również bardzo wartościową i oryginalną pracą autora według recenzenta jest publikacja z *Journal of Crohn's and Colitis,* w której autor opisał po raz pierwszy działanie przeciwzapalne sialorfiny, naturalnego, peptydowego inhibitora neprylizyny i aminopeptydazy N (CD13) i wykazał, że ten efekt działania zależy od receptorów opioidowych.

Osiągniecie habilitanta obejmuje również wątek badań dotyczący scharakteryzowania aktywności przeciwzapalnej nowej pochodnej endomorfiny-2, związku EMDB-1 (Tyr-Pro-D-ClPhe-Phe-NH_2), który okazał się inhibitorem DPP IV, hamującym degradację GLP-2 i wykazującym silne działanie przeciwzapalne w mysich modelach choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Ta praca również nieźle została opublikowana w *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* Ten nurt badań znajduje swój dalszy ciąg w pracy opublikowanej w *Peptides,* w której autor scharakteryzował działanie 6 nowych pochodnych związku EMDB-1, w szczególności jedna z nich okazała się silnym inhibitorem DPP IV (związek DI-1 (Tyr-Pro-D-Ala-NH_2), dla którego IC_{50} hamowanie DPPIV wynosiło 0.76 ± 0.04 nM) i hamowała rozwój stanu zapalnego jelit po podaniu doodbytniczym, a było to związane z zwiększonym poziomem GLP-2 w przewodzie pokarmowym.

W sumie pięć oryginalnych prac stanowiących szczególne osiągnięcie naukowe habilitanta i będące podstawą jego przewodu habilitacyjnego przedstawia solidną serię badań farmakologii doświadczalnej, oraz zawiera szereg nowych oryginalnych wyników w zakresie patofizjologii, i farmakoterapii nieswoistych chorób zapalnych przewodu pokarmowego (nieswoiste zapalenia jelit). Szczególnie wartościowy dla recenzenta jest kliniczny kontekst tych prac i ich aspekt translacyjny obejmujący (choć w niewielkim zakresie) również badania na materiale ludzkim. Prace połączone są tematycznie i mają wspólny cel jakim jest lepsze zrozumienie patofizjologii choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i poszukiwanie nowych związków o działaniu przeciwzapalnym celujących w endogenny układ serotoninowy, kanabinoidowy oraz proteolityczny.

Podsumowując, dorobek naukowy oraz cykl prac stanowiący podstawę przewodu habilitacyjnego dr Macieja Sałagi pozwala na wysoką ocenę wiedzy i doświadczenia badawczego autora. Cykl pięciu prac oryginalnych stanowiący szczególne osiągnięcie naukowe jest logiczną całością, zawiera oryginalne i wartościowe wyniki, które stanowią ważny wkład do naszej wiedzy w zakresie farmakologii chorób zapalnych układu pokarmowego otwierający nowe perspektywy terapeutyczne dla tych chorób.

Dr Sałaga spełnia z naddatkiem wszystkie kryteria, aby ubiegać się o nadanie tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna. Na podstawie dotychczasowego dorobku naukowego habilitanta, oraz ukazujących się prac już po złożeniu dokumentów do przewodu habilitacyjnego, przewiduje, że dr Sałaga, będzie szybko i skutecznie

budować zespół naukowy wokół swojej działalności i już niedługo będzie torować rozwój farmakologii doświadczalnej układu pokarmowego w Polsce. Bez najmniejszych zastrzeżeń wnoszę o dopuszczenie dr med. Macieja Sałagi do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

prof. dr habil. Stefan Chłopicki