

Ocena rozprawy habilitacyjnej pt. „Scharakteryzowanie działania wybranych ligandów receptorów sprzężonych z białkami G w przewodzie pokarmowym w poszukiwaniu nowej terapii zespołu jelita nadwrażliwego” oraz dorobku naukowego dr n. med. Marty Zielińskiej

Pani dr n. med. Marta Zielińska jest absolwentką Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (kierunek biotechnologia medyczna – licencjat w 2010 r., tytuł magistra w 2012 r.) oraz Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego (kierunek chemia – licencjat w 2012 r.). Stopień doktora nauk medycznych Habilitantka uzyskała w 2016 r. na podstawie rozprawy pt. *Endogenny układ opioidowy i nocyceptynowy jako nowe potencjalne cele farmakologiczne dla terapeutyków działających w układzie pokarmowym*. Promotorem przewodu doktorskiego był prof. dr hab. n. med. Jakub Fichna. Od 2015 r. dr Marta Zielińska jest zatrudniona w Zakładzie Biochemii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, początkowo na stanowisku asystenta, a od 2018 r. na stanowisku adiunkta. Dr Marta Zielińska odbyła liczne staże oraz szkolenia długoterminowe i krótkoterminowe, zarówno w kraju, jak i za granicą (Holandia, Szwecja, Austria). Aktualnie przebywa na 2-letnim stażu podoktorskim na Uniwersytecie Fryderyka i Aleksandra w Erlangen i Norymberdze w Niemczech po uzyskaniu w 2018 r. stypendium MNiSW jako laureatka V edycji konkursu w ramach programu „Mobilność Plus”.

Ocena prac wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej

Podstawą postępowania habilitacyjnego dr Marty Zielińskiej jest monotematyczny cykl prac pt. *Scharakteryzowanie działania wybranych ligandów receptorów sprzężonych z białkami G w przewodzie pokarmowym w poszukiwaniu nowej terapii zespołu jelita nadwrażliwego*. Cykl obejmuje 4 prace oryginalne, 1 pracę przeglądową oraz 1 rozdział w monografii. W trzech pracach Habilitantka jest równorzędnym pierwszym autorem, w dwóch ostatnim autorem, a w przedstawionym rozdziale jedynym autorem. W dwóch pracach oryginalnych zawartych w cyklu dr Marta Zielińska aktywnie uczestniczyła w planowaniu projektu badawczego. Łączna liczba punktów MNiSW wynosi 135, a Impact Factor – 14,62.

Tematyka podjętych przez dr Martę Zielińską badań dotyczy mechanizmów działania wybranych ligandów receptorów sprzężonych z białkami G w przewodzie pokarmowym jako potencjalnych nowych celów terapeutycznych w zespole jelita nadwrażliwego (ang. IBS – *irritable bowel syndrome*). Habilitantka skupiła się na receptorach opioidowych, estrogenowych oraz kannabinoidowych. Uwzględniając wysoką częstość występowania IBS, przewlekły charakter dolegliwości oraz brak w pełni skutecznych metod leczenia, schorzenie to stanowi istotny problem kliniczny i społeczny. Dokładniejsze poznanie roli badanych grup receptorów w patogenezie zaburzeń interakcji jelitowo-mózgowych ma ważne implikacje kliniczne, otwiera bowiem nowe perspektywy terapeutyczne.

W problematykę związaną z IBS wprowadza pierwsza praca cyklu, która stanowi rozdział monografii przedstawiający, w formie krótkiego poradnika klinicznego, podstawowe aspekty dotyczące roli mikrobioty jelitowej, diety i stylu życia oraz czynników psychologicznych w patogenezie i leczeniu tego schorzenia. W rozdziale tym nie zawarto jednak żadnych informacji dotyczących roli badanych receptorów w IBS.

Druga praca przedstawionego cyklu to artykuł przeglądowy (*Neurogastroenterology and Motility*, 2019), w którym szczegółowo omówiono rolę enkefalin, enkefalinaz i inhibitorów enkefalinaz w terapii bólu i zaburzeń motoryki układu pokarmowego. W pracy podkreślono wyższy profil bezpieczeństwa inhibitorów enkefalinaz w porównaniu do egzogennych opioidów, czego przykładem jest racecadotril mogący stanowić interesującą alternatywę dla loperamidu stosowanego obecnie jako lek pierwszego rzutu w IBS z dominującą biegunką.

Sz szczególnie interesujące są wyniki 3. pracy cyklu (*Chemical Biology & Drug Design*, 2018). Celem tego pionierskiego badania była ocena wpływu inhibitorów enkefalinaz – opiorfiny i sjalorfiny – na regulację czucia bólu w zwierzęcym modelu bólu trzewnego wywołanego rozciąganiem ścian okrężnicy i odbytnicy. W obiektywnej ocenie reakcji na ból trzewny wykorzystano metodę elektromiograficzną opartą na analizie siły skurczów mięśni brzusznych w odpowiedzi na bodziec bólowy. Ponadto w badaniu porównano działanie inhibitorów enkefalinaz z enkefalinami (Met-Enk i Leu-Enk). Wykazano, iż Leu-Enk i opiorfina istotnie zmniejszały odczuwanie bólu trzewnego, co potwierdza możliwości ich terapeutycznego wykorzystania. Należy zauważyć, że omawiając wyniki powyższej pracy w autoreferacie Habilitantka użyła omyłkowo sformułowania, iż badane substancje obniżyły próg bólu. Zmniejszenie odpowiedzi trzewno-motorycznej obserwowane u badanych myszy jest jednoznaczne z podwyższeniem progu bólu.

Celem 4. pracy cyklu była ocena wpływu metylo-orvinolu – liganda receptorów opioidowych – na funkcje motoryczne, sensoryczne i sekrecyjne przewodu pokarmowego w modelu biegunkowej postaci IBS (IBS-D) u myszy (*Pharmacological Reports*, 2017). Jednocześnie w badaniach *in vitro* wykazano, że metylo-orvinol hamuje aktywność

skurczową mięśni gładkich okrężnicy i zwiększa transport jonów w obrębie nabłonka jelit. W badaniach *in vivo* stwierdzono, że metylo-orwinol wydłużał czas pasażu żołądkowo-jelitowego u myszy i spowalniał perystaltykę dolnego odcinka przewodu pokarmowego, którą oceniano na podstawie testu wydalania koralika z odbytnicy. Ponadto w modelu zwierzęcym IBS-D metylo-orwinol normalizował perystaltykę jelit i wykazywał właściwości przeciwbólowe, co wskazuje na jego potencjalne zastosowanie w terapii zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego o charakterze IBS-D. Powyższe badania realizowane były we współpracy z ośrodkiem w Wielkiej Brytanii (*Department of Pharmacy and Pharmacology, University of Bath*) w ramach kierowanego przez Habilitantkę grantu dla młodych naukowców ze środków statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Również w ramach współpracy międzynarodowej z ośrodkami badawczymi w USA, Kanadzie, Belgii i Niemczech prowadzone były badania, wyniki których opublikowano w 5. pracy cyklu poświęconej roli receptorów estrogenowych w regulacji motoryki przewodu pokarmowego i bólu trzewnego w warunkach fizjologicznych oraz w modelu IBS u myszy (*Neurogastroenterology and Motility*, 2017). Wpływ hormonów płciowych na interakcje jelitowo-mózgowe jest szczególnie istotnym aspektem badań dotyczący IBS, ze względu na częstsze występowanie tego schorzenia u kobiet, jak również zależne od płci różnice w odpowiedzi na zastosowane leczenie, np. leki serotonergiczne. Co ważne, w badaniach oceniano rolę nie tylko klasycznych wewnątrzkomórkowych receptorów estrogenowych (ER α i ER β), ale także rolę receptora błonowego sprzężonego z białkiem G (GPER). Na podstawie wyników badań immunohistochemicznych nie wykazano różnicy w ekspresji i lokalizacji GPER w okrężnicy u kobiet i mężczyzn. W zwierzęcym modelu przyspieszonej perystaltyki wywołanej stresem wykazano, że selektywny agonista GPER (G-1) normalizuje zaburzoną motorykę jelit. Jednocześnie w modelu bólu trzewnego stwierdzono, że G-1 pobudzając GPER i ER β , wywołuje silne działanie analgetyczne. Ciekawą obserwacją było także wykazanie kluczowej roli GPER w regulacji aktywności β -estradiolu.

Ostatnia praca cyklu zawarta w rozprawie habilitacyjnej poświęcona jest nowym pochodnym triazolu, które będąc antagonistami receptora kannabinoidowego CB₁ modulują motorykę przewodu pokarmowego u myszy (*Naunyn Schmiedebergs' Archives of Pharmacology*, 2018). Badania w ramach tego projektu badawczego prowadzone były we współpracy z ośrodkami w Kanadzie, Tajwanie i Niemczech. W pracy przedstawiono szczegółową charakterystykę działania trzech badanych pochodnych triazolu, z uwzględnieniem ich zróżnicowanego wpływu na różne odcinki przewodu pokarmowego. Wyniki tych nowatorskich badań wykazały istotny wpływ niewielkich modyfikacji struktury chemicznej związku na zmianę jego profilu farmakologicznego i aktywność.

Przedstawione w rozprawie habilitacyjnej prace jednoznacznie potwierdziły rolę receptorów opioidowych, estrogenowych i kannabinoidowych będących ligandami receptorów sprzężonych z białkami G w regulacji funkcji przewodu pokarmowego, co ma bezpośrednie implikacje terapeutyczne w IBS. Wyniki przedstawionych badań stanowią nowy istotny wkład w poznanie mechanizmów patogenetycznych IBS. Szczegółowa charakterystyka działania sjalorfiny, metylo-orwinolu, G-1 i β -estradiolu oraz pochodnych triazolu umożliwia ich zastosowanie jako nowych cząsteczek w modelach badawczych oraz potencjalnych nowych leków.

Ocena osiągnięć naukowo-badawczych, które nie wchodzą w skład rozprawy habilitacyjnej

Dorobek naukowo-badawczy dr Marty Zielińskiej jest szczególnie imponujący uwzględniając fakt, że pracę naukową Habilitantka rozpoczęła zaledwie 8 lat temu, kiedy w 2012 r. podjęła studia doktoranckie w Zakładzie Chemii Biomolekularnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pod opieką Prof. Jakuba Fichny. Tematyka jej pracy doktorskiej dotyczyła nowych celów terapeutycznych w leczeniu chorób układu pokarmowego w zakresie endogennego układu opioidowego i nocyceptynowego. Podczas studiów doktoranckich uczestniczyła Ona także w badaniach dotyczących roli agonistów receptorów opioidowych w leczeniu chorób układu pokarmowego oraz modulacji endogennego układu kannabinoidowego w przewodzie pokarmowym. Ciekawym aspektem jej badań były prace poświęcone działaniu przeciwzapalnemu substancji naturalnych stosowanych w polskiej i chińskiej medycynie tradycyjnej, zawartych m.in. w wiesiołku dwuletnim i kapuście czerwonej.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych Habilitantka kontynuowała badania nad rolą receptorów opioidowych w regulacji funkcji przewodu pokarmowego wykorzystując m.in. peptyd enkefalinowy – bifalinę. Kolejne badania poświęcone były ocenie wpływu stresu na rozwój stanu zapalnego jelita grubego u myszy o zmienionej aktywności układu opioidowego oraz roli endogennych opioidów w patogenezie choroby wrzodowej, nieswoistych chorobach zapalnych jelit i nowotworów jelita grubego związanych z przewlekłym stanem zapalnym. Inny aspekt prowadzonych przez dr Martę Zielińską badań dotyczył roli opioidów i adipokin w rozwoju nowotworu jelita grubego. Pozostałe kierunki badań Habilitantki obejmują zależności między endogennym układem opioidowym a związanymi z wiekiem zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego, rolę receptorów opioidowych i kannabinoidowych w mechanizmach rozwoju tolerancji na opioidy oraz rolę transportera GLUT5 w onkogenezie.

W autoreferacie nie zaznaczono podziału na prace opublikowane przed i po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Przegląd wykazu publikacji wskazuje, że dr Marta

Zielińska jest współautorką 25 prac oryginalnych (w 11 pracach jest pierwszym lub drugim autorem) oraz 16 prac przeglądowych (w 12 pracach jest pierwszym lub drugim autorem) opublikowanych do 2016 r., w którym obroniła pracę doktorską. Publikacje w latach 2017-2019 (poza pracami uwzględnionymi w rozprawie habilitacyjnej) obejmują 7 prac oryginalnych (w 2 pracach jest pierwszym lub drugim autorem).

Habilitantka brała aktywny udział w licznych międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych. Nieco mylące jest przedstawienie w wykazie wykładów na konferencjach międzynarodowych i krajowych zarówno 10 ustnych komunikatów zjazdowych i 21 prezentacji posterowych, których była Ona współautorką.

Dużą aktywność naukową dr Marty Zielińskiej potwierdza jej udział w licznych projektach badawczych, także o zasięgu międzynarodowym. Warto podkreślić, że była Ona kierownikiem 5 projektów: Iuventus Plus (MNiSW), PRELUDIUM (NCN), 2 grantów dla młodych naukowców ze środków statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz grantu Marszałka Województwa Łódzkiego dla wybitnych młodych naukowców. W kolejnych 6 grantach była wykonawcą, w tym w 2 projektach dotyczących dwustronnej naukowej współpracy między Polską i Chinami (MNiSW) oraz Polską i Austrią (MNiSW).

Habilitantka jest laureatką 9 prestiżowych nagród indywidualnych. Uzyskała m.in. stypendium MNiSW „Mobilność Plus 5” na dwuletni staż podoktorski na Uniwersytecie Fryderyka i Aleksandra w Erlangen i Norymberdze w Niemczech, stypendium MNiSW dla najlepszych młodych doktorantów oraz dla wybitnych młodych naukowców, Stypendium Ministra Zdrowia dla najlepszych doktorantów, stypendium doktorskie NCN „Etiuda”, Stypendium L’Oreal „Dla Kobiet i Nauki” dla doktorantów oraz stypendium naukowe Fundacji Polpharmy dla młodych naukowców. Otrzymała także 5 nagród zespołowych, w tym 4 Nagrody I stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Całkowity dorobek naukowy Habilitantki obejmuje 58 publikacji pełnotekstowych, w tym 39 prac oryginalnych i 19 artykułów przeglądowych. Aktualna sumaryczna punktacja opublikowanych prac wynosi 170,969 IF oraz 1620 pkt MNiSW. Liczba cytowań jej prac według *ISI Web of Science Core Collection* wynosi 584, a indeks Hirscha 14.

Działalność dydaktyczna i popularyzacja nauki

Działalność dydaktyczna dr Marty Zielińskiej obejmuje prowadzenie zajęć z przedmiotu chemia medyczna dla studentów I roku stomatologii, biochemia dla studentów II roku kierunku lekarskiego oraz przedmiotu fakultatywnego dla studentów II i III roku kierunku lekarskiego UM w Łodzi.

Jest opiekunem naukowym i promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim otwartym w grudniu 2018 r. W roku akademickim 2016/2017 pełniła także funkcję opiekuna Indywidualnego Toku Studiów na kierunku lekarskim UM w Łodzi. Od 2013 r. prowadziła Koło Naukowe Młodych Farmakologów działające przy Zakładzie Biochemii UM w Łodzi.

Była członkiem (2015, 2017) i przewodniczącą (2016) Rady Programowej „Kuzni Młodych Talentów” Akademii Młodych Uczonych PAN oraz członkiem jury konkursowego oceniającego prezentacje naukowe doktorantów.

Jest autorką i współautorką 3 rozdziałów w książkach anglojęzycznych oraz recenzentem wielu renomowanych czasopism. Od 2017 r. jest członkiem Polskiego Towarzystwa Biochemicznego.

Habilitantka jest aktywnym uczestnikiem inicjatyw popularyzujących naukę, takich jak Festiwal Nauki i Sztuki w Warszawie, Latające Kawiarenki Naukowe Akademii Młodych Uczonych PAN w Łodzi i w Warszawie. W latach 2016-2017 prowadziła wykłady popularnonaukowe dla uczniów liceów ogólnokształcących objętych patronatem UM w Łodzi. Jest także autorem szeregu artykułów popularnonaukowych.

Podsumowanie

Panią dr Martę Zielińską wyróżnia dynamiczna, spójna i konsekwentna ścieżka rozwoju naukowo-badawczego. Imponujący dorobek naukowy w okresie niespełna ośmiu lat odzwierciedlają dane bibliometryczne (sumaryczny IF 170,969; 1620 pkt MNiSW; indeks Hirscha 14). Monotematyczny cykl prac będący podstawą postępowania habilitacyjnego (IF 14,62; 135 pkt MNiSW) powstał w okresie trzech lat po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Wyniki przedstawionych badań stanowią istotny wkład w poznanie patogenezы IBS i otwierają nowe perspektywy terapeutyczne. Na szczególną uwagę zasługuje także bogate doświadczenie Habilitantki w prowadzeniu badań wielośrodkowych w ramach współpracy międzynarodowej, również w roli kierownika projektów badawczych. Dopełnieniem osiągnięć dr Marty Zielińskiej jest działalność dydaktyczna oraz duże zaangażowanie w popularyzowanie nauki. Uwzględniając nowatorski charakter publikacji zawartych w cyklu oraz wartość merytoryczną bogatego dorobku badawczego Habilitantki stwierdzam, że spełnia Ona wymogi stawiane w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego i wnoszę zatem o dopuszczenie Pani dr Marty Zielińskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



dr hab. n. med. Agata Mulak, prof. UMW