



Dr hab. n. med. Krzysztof Łukawski
Zakład Fizjopatologii
Instytut Medycyny Wsi im. Witolda Chodźki
Ul. Jaczewskiego 2
20-090 Lublin
Tel: 81 71 84 557
E-mail: lukawski.krzysztof@imw.lublin.pl

Lublin, 9.07.2021 r.

Dziekanat Wydziału Nauk o Zdrowiu

wpłynęło dnia 13.07.2021

OLN. 2-P-339/07/21

Ocena osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowego w postępowaniu habilitacyjnym dr Macieja Hałasy

Dr Maciej Hałasa jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Pomorskiej Akademii Medycznej (obecnie Pomorski Uniwersytet Medyczny) w Szczecinie. Dyplom lekarza otrzymał w 1985 roku. W dniu 18 marca 1997 r. uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie na podstawie przedłożonej pracy doktorskiej pod tytułem: „Analiza występowania apoptozy i proliferacji w przebiegu dojrzewania limfocytów krwi obwodowej” i złożonych egzaminów uzyskał stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny. W latach 1990-1994 odbywał studia podyplomowe w zakresie immunologii na Uniwersytecie Alberta w Edmonton (Kanada). Od 1994 r. pracuje na Pomorskim Uniwersytecie Medycznym w Szczecinie. Najpierw jako asystent w Zakładzie Patofizjologii, a następnie asystent i adiunkt w Zakładzie Patologii Ogólnej. Od 2014 r. pełni funkcję starszego wykładowcy w Zakładzie Biochemii i Żywienia Człowieka (od 2019 r. Zakładzie Żywienia Człowieka i Metabolomiki) Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięciem naukowym Dr Macieja Hałasy stanowiącym podstawę wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego jest cykl publikacji pod wspólnym tytułem: „Oddziaływanie *colostrum bovinum* na wybrane parametry zdrowotne człowieka, ze szczególnym uwzględnieniem homeostazy bariery jelitowej”. W skład cyklu wchodzi 3 publikacje, które ukazały się w latach 2017 – 2020 w recenzowanych, anglojęzycznych czasopiśmie

naukowych oraz monografia naukowa wydana w 2020 r. przez Wydawnictwo Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego. Sumaryczny impact factor (IF) wspomnianych 3 publikacji wynosi 6.956. We wszystkich publikacjach Dr Maciej Hałasa jest pierwszym autorem i jego wiodącą rolę w ich powstaniu potwierdzają oświadczenia pozostałych współautorów. Pomimo, że publikacje te ukazały się stosunkowo niedawno, liczba cytowań (bez autocytowań) wg. bazy Web of Science Core Collection najwcześniej opublikowanej pracy z cyklu (Oral supplementation with bovine colostrum decreases intestinal permeability and stool concentrations of zonulin in athletes. *Nutrients* 2017,9:370) wynosi 11 co świadczy o zainteresowaniu środowiska naukowego tematyką podjętych badań jak i otrzymanymi wynikami przez Dr Macieja Hałasę. Monografia „Colostrum – naturalny regulator układu immunologicznego” wchodząca w skład cyklu jest bardzo dobrze napisanym kompendium wiedzy immunologicznej. Sumaryczne punkty MNiSW za całość cyklu (3 publikacje razem z monografią) wynoszą 195 pkt.

Siara bydlęca (*colostrum bovinum*) będąca naturalnym produktem gruczołów mlekowych, jest stosowana od setek lat jako tradycyjne leczenie wzmacniające organizm człowieka i wspomagające jego odporność. Jest bogatym naturalnym źródłem makro- i mikroelementów, immunoglobulin i peptydów o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Istnieje obecnie duże zainteresowanie stosowaniem w lecznictwie produktów pochodzenia naturalnego, po części z powodu obaw o objawy niepożądane standardowych terapii lekowych. Coraz więcej danych klinicznych, w tym badań randomizowanych, wskazuje na to, że *colostrum bovinum* może mieć wartość w leczeniu niektórych schorzeń u dzieci i osób dorosłych oraz w zwiększeniu wydajności ćwiczeń i lepszej regeneracji organizmu u sportowców. Prace Dr Macieja Hałasy wpisują się w nurt ważnych badań nad możliwym prozdrowotnym zastosowaniem *colostrum bovinum*, a dokładniej jego rolą w utrzymaniu homeostazy bariery jelitowej. Jest powszechnie wiadomo, że istnieje związek pomiędzy zaburzoną przepuszczalnością bariery jelitowej a licznymi chorobami przewlekłymi układu pokarmowego czy układu nerwowego, dlatego wprowadzenie nowych terapii czy suplementów diety poprawiających szczelność bariery jelitowej może stanowić istotny element prewencji i leczenia tych chorób.

W przeprowadzonym badaniu klinicznym, którego wyniki zostały przedstawione w publikacji (*Nutrients* 2017,9:370) Dr Maciej Hałasa wykazał, że suplementacja niewielkimi dawkami liofilizowanego *colostrum bovinum* (500 mg 2 x dziennie) przed 20 dni, skutecznie zmniejsza przepuszczalność bariery jelitowej u sportowców, czyli w grupie osób narażonych na istotne rozszczelnienie bariery jelitowej w wyniku długotrwałego i intensywnego wysiłku fizycznego. Stan szczelności bariery jelitowej oceniany był przy pomocy testu różnicowego wchłaniania cukrów – laktulozy i mannitolu (test L/M) oraz badaniem zawartości zonuliny w kale. Wzrost szczelności w wyniku suplementacji colostrum w stosunku do podawanego placebo

występował w obydwu testach, przy czym powrót szczelności bariery jelitowej do normy u wszystkich badanych zaobserwowano w teście L/M. Autor badania na podstawie całości uzyskanych wyników zasugerował, że test L/M pokazuje obniżenie przepuszczalności bariery jelitowej po zastosowaniu colostrum w stopniu lepszym niż test zonulinowy. Korzystny wpływ stosowania *colostrum bovinum* na utrzymanie integralności i przepuszczalności bariery jelitowej u sportowców opisywany był wcześniej przez autorów brytyjskich (prace Marchbank i wsp.), natomiast Dr Maciej Hałasa wykazał ten korzystny wpływ stosując test L/M i zonulinowy. Z klinicznego punktu widzenia istotną informacją jest, że terapeutyczny efekt colostrum obserwowany był przez Dr Macieja Hałasa przy zastosowaniu relatywnie niskiej dawki suplementu w porównaniu z innymi autorami. Kolejna publikacja Dr Macieja Hałasy (*Medicina* 2019,55:710) poświęcona jest porównaniu efektywności testu L/M z testem zonulinowym przy ocenie szczelności bariery jelitowej w kontekście ich potencjalnego użycia w badaniu oddziaływania biologicznego colostrum na jelito. Wyniki badania potwierdziły wcześniejsze doniesienia, że intensywny wysiłek fizyczny jaki ma miejsce u sportowców, zwiększa predyspozycję do podwyższonej przepuszczalności bariery jelitowej. Autor badania sugeruje zależność – czym intensywniejszy trening sportowy tym większa skłonność do rozszczelnienia bariery jelitowej. Badanie potwierdza przydatność testu L/M do oceny przepuszczalności bariery jelitowej u sportowców, opisywane we wcześniejszej publikacji Dr Macieja Hałasy. Z drugiej strony, nie wszystkie badane osoby mające podwyższone wyniki w teście L/M miały zwiększone stężenie zonuliny w stolcu. Autor słusznie proponuje w publikacji dalsze badania nad tym zjawiskiem, które obejmowałyby większą populację osób trenujących sport. Dlatego, moim zdaniem, jeden z końcowych wniosków publikacji: „There is no association between ISZ and IIP in professional athletes” (ISZ – increased stool zonulin; IIP – increased intestinal permeability) jest wnioskiem zbyt daleko idącym. W ostatniej publikacji z cyklu (*Medicina* 2020,56:495) Dr Maciej Hałasa wykazał, że czas pobrania *colostrum bovinum* upływający od porodu cielaka ma istotne znaczenie dla jego aktywności biologicznej w postaci wpływu na przepuszczalność bariery jelitowej mierzonej testem L/M. Najlepsze pod tym względem było colostrum pobierane 2 i 24 godziny po porodzie.

W monografii „Colostrum – naturalny regulator układu immunologicznego” Dr Maciej Hałasa na podstawie przeglądu dostępnych danych z piśmiennictwa oraz własnej wiedzy z zakresu immunologii i patofizjologii opisuje skład, biologiczne działanie colostrum z możliwym jego terapeutycznym zastosowaniem. Książka podzielona jest na wstęp i pięć rozdziałów (1. Colostrum – produkt bioaktywny; 2. Colostrum a układ odpornościowy; 3. Jelito – podstawowe miejsce działania colostrum; 4. Zastosowanie colostrum; 5. Wybór colostrum). Po jej przeczytaniu, uważam, że cel jaki postawił sobie Autor pisząc tą monografię, czyli gruntowne

i maksymalnie przystępne opisanie mechanizmów działania colostrum oraz wskazanie jego możliwych terapeutycznych zastosowań został w pełni osiągnięty.

Podsumowując ocenę osiągnięcia naukowego Dr Macieja Hałasy stwierdzam, że wnosi ono istotny wkład w poszerzenie wiedzy na temat prozdrowotnego działania colostrum bovinum. Przeprowadzone badania kliniczne przez Dr Macieja Hałasę, których wyniki zostały przedstawione w trzech publikacjach wykazują, że colostrum jest preparatem skutecznie przywracającym utraconą szczelność bariery jelitowej u sportowców. Praktycznym wnioskiem z przeprowadzonych badań jest sugestia używania testu L/M jako głównego wykładnika aktywności biologicznej colostrum w jelicie. Ponadto badania pokazują, że czas pobrania colostrum bovinum od porodu istotnie wpływa na jego aktywność biologiczną. Monografia jest bardzo dobrze napisaną książką, która w sposób fachowy ale i zarazem przystępny przybliży czytelnikowi bogatą wiedzę z zakresu immunologii. Przede wszystkim zaś jest wartościową pozycją do przeczytania dla studentów, lekarzy, jak i naukowców chcących poszerzyć swoją wiedzę czy prowadzić badania naukowe w tematyce colostrum.

Ocena dorobku naukowego

Dr Maciej Hałasa jest autorem/współautorem 19 prac oryginalnych w czasopismach posiadających Impact Factor (IF), 4 prac oryginalnych w czasopismach bez IF, 10 prac poglądowych w czasopismach bez IF, 7 rozdziałów w podręcznikach krajowych oraz 1 monografii. Wartość IF jest zawarta w przedziale 0,624 – 12,640 a jego sumaryczna wartość wynosi 53,473. Sumaryczne punkty KBN/MNiSW z uwzględnieniem punktacji za rozdziały i monografię wynoszą 677 pkt. Dodatkowo Dr Maciej Hałasa jest autorem/współautorem 47 krajowych i międzynarodowych komunikatów, z których 11 zostało opublikowanych jako publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism. Praktycznie prawie wszystkie artykuły opublikowane w czasopismach naukowych powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, gdyż przed uzyskaniem tego stopnia zostały opublikowane 2 prace o łącznej punktacji – 9 pkt. KBN/MNiSW. Według bazy Web of Science Core Collection prace Dr Macieja Hałasy i współautorów cytowane były 733 razy (liczba bez cytowań własnych), a indeks Hirscha wynosi 8. Według bazy Scopus liczba cytowań prac bez autocytowań wynosi 767, a H-indeks 9. Spośród 39 artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych (nie wliczając w to publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe) Dr Maciej Hałasa jest pierwszym autorem w 10 publikacjach, natomiast w kolejnych 11 publikacjach gdzie było tylko dwóch autorów jest drugim autorem.

Poza badaniami nad prozdrowotnym zastosowaniem *colostrum bovinum*, stanowiące osiągnięcie naukowe, działalność badawcza Dr Macieja Hałasa obejmowała cztery zagadnienia naukowe:

1] Badania nad apoptozą i proliferacją w subpopulacjach limfocytów krwi obwodowej. Badania te Dr Maciej Hałasa prowadził w oparciu o technikę cytometrii przepływowej na Uniwersytecie Alberty w Edmonton (Kanada) i stały się one podstawą pracy doktorskiej. Wskazywały, że limfocyty krwi obwodowej podzielone na stopnie dojrzałości na podstawie różnicowej ekspresji izoform antygenu CD45 (RA i R0) wykazują różną częstość zjawisk apoptozy i proliferacji.

2] Badania na rolę bakterii w wybranych patologich dróg oddechowych oraz możliwością leczenia pacjentów cierpiących z powodu przewlekłych zakażeń bakteryjnych za pomocą immunoterapii. Celem badań prowadzonych przez Pana Profesora Józefa Hałasę wraz z jego synem Dr Maciejem Hałasą była między innymi próba wyjaśnienia roli bakterii w patologich prezentujących kliniczne cechy obturacji. Niezwykle interesujące były obserwacje sugerujące potencjalny udział bakterii niepatogennych w rozwoju zapalenia w drogach oddechowych, a także możliwość wywoływania przez nie reakcji nadwrażliwości z obturacją. Obserwacje z badań autorzy potwierdzili uzyskując poprawę stanu klinicznego z towarzyszącą redukcją ilości bakterii w drogach oddechowych pacjentów, po zastosowaniu swoistej immunoterapii autoszczepionką.

3] Badania nad pozyskiwaniem, hodowlą i zastosowaniem komórek macierzystych. Badania te Dr Maciej Hałasa prowadził w zespole badawczym związanym z Zakładem Patologii Komórki przemianowanym na Zakład Patologii Ogólnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Jednym z najważniejszych osiągnięć naukowych, w którym Dr Maciej Hałasa brał udział było pozyskanie bardzo małych komórek macierzystych o cechach embrionalnych (VSEL – very small embryonic-like cells) z krwi pępowinowej w oparciu o metody cytometrii przepływowej. Odkrycie i opracowanie metody pozyskiwania VSEL, umożliwia zastosowanie tych komórek w dalszych badaniach klinicznych nad ich terapeutycznym zastosowaniem.

4] Badania nad strategiami prowadzącymi do rozwoju mieszanego chimeryzmu w celu wywołania tolerancji w stosunku do przeszczepów allogenicznych w modelu mysim, realizowane były w Zakładzie Patologii Ogólnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie w ramach projektu w którym uczestniczył Dr Maciej Hałasa. Mieszany chimeryzm uzyskuje się poprzez przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych pochodzących od dawcy narządu, dzięki czemu we krwi biorcy znajduje się pewna pula leukocytów dawcy. Niezbędne dla przeszczepionych komórek nisze hematopoetyczne uzyskuje się napromieniowując biorcę przeszczepu. Na podstawie doświadczeń wykonanych w ramach projektu ustalono, że optymalną dla wytworzenia mieszanego chimeryzmu jest dawka napromieniowania 3 Gy, wsparta jednorazową dawką cyklofosfamidu (200 mg/kg), oraz dawkami po 0,5 mg przeciwciał anti-CD40L oraz anti-CD8. Skuteczność wytworzenia

mieszanego chimeryzmu zależna była od rodzaju przeszczepianych komórek, zaś jego trwałość korelowała ze skutecznością uzyskania efektu tolerancji wobec przeszczepionych płatów skóry, które nie zostały odrzucone i zagoiły się bez potrzeby użycia immunosupresji. Ponadto wykazano, że eliminacja składowej dopełniacza C3a negatywnie wpływa na zdolność do wytworzenia mieszanego chimeryzmu.

Owoce działalności naukowej obejmującej wspomniane wyżej cztery obszary badawcze były publikacje naukowe, z których duża część ukazała się w renomowanych czasopismach naukowych.

Dr Maciej Hałasa brał udział jako wykonawca w trzech grantach finansowanych czy współfinansowanych ze środków Unii Europejskiej tj. Grantu Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka (POIG.01.01.02-00-109/09), Grantu Unii Europejskiej INT-09-0029 i QLK3-CT-2002-30307. W ramach tego ostatniego grantu odbył 3 miesięczny staż w laboratorium cytometrycznym Instytutu Chemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej Szpitala Uniwersyteckiego w Regensburgu (Niemcy). Ponadto był wykonawcą w 6 grantach KBN w tym 5 projektach badawczych zamawianych KBN, 1 grantie MNiSW oraz w 3 grantach finansowanych przez Narodowe Instytuty Zdrowia, USA (National Institutes of Health, NIH). Na uwagę zasługuje liczba ponad 60 wystąpień/wykładów wygłoszonych zarówno na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych, z których istotną część, co należy podkreślić, stanowią wykłady wygłoszone na zaproszenie i wykłady plenarne. Ponadto, w ramach działalności eksperckiej należy wymienić recenzowanie artykułów naukowych dla renomowanych czasopism zagranicznych: *Pediatric Allergy and Immunology* czy *Nutrients*.

Podsumowując dorobek naukowy Dr Macieja Hałasy po uzyskaniu stopnia doktora stwierdzam, że jest on wartościowy i ma wpływ na rozwój nauk medycznych. Wyrazem wysokiej aktywności naukowej Dr Macieja Hałasy jest również uczestnictwo w licznych grantach a zwłaszcza liczne wykłady konferencyjne na zaproszenie, potwierdzające jego ekspercką wiedzę w obszarze immunologii.

Ocena osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę

Dr Maciej Hałasa od 1995 roku prowadzi zajęcia dydaktyczne dla studentów głównie kierunku lekarskiego i stomatologii oraz dietetyki Pomorskiej Akademii Medycznej a następnie Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego. Zajęcia prowadzone w języku polskim jak i po angielsku obejmują tematykę związaną zwłaszcza z patofizjologią i immunologią. Przedstawione przez Dr Macieja Hałasę w Autoreferacie informacje na temat opracowań dydaktycznych dla studentów w tym kursów z Immunologii, świadczą o jego wysokim

zaangażowaniu dla pracy ze studentami. Dowodem tego jest również książka „Colostrum – naturalny regulator układu immunologicznego” wchodząca w skład osiągnięcia naukowego.

Dr Maciej Hałasa był członkiem kilku komitetów organizacyjnych konferencji organizowanych przez macierzyste jednostki na Pomorskim Uniwersytecie Medycznym. Największy wkład organizatorski Dr Macieja Hałasy obejmuje zorganizowanie razem z Panem Profesorem Józefem Hałasą siedmiu konferencji naukowo-szkoleniowych poświęconych roli bakterii w rozwoju stanów zapalnych w przebiegu infekcji i alergii. W roku 2009 Dr Maciej Hałasa uczestniczył w pracach nad uzyskaniem certyfikacji ISO 2000 dla procesów laboratoryjnych w Zakładzie Patologii Ogólnej macierzystej uczelni. Ponadto wygłosił liczne wykłady popularno-naukowe dla różnych środowisk medycznych i pacjentów na tematy związane z immunologią w tym zagadnienia dotyczące prozdrowotnej roli colostrum.

Podsumowując, osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne i popularyzujące naukę Dr Macieja Hałasy oceniam pozytywnie. Zwłaszcza na uznanie zasługuje działalność dydaktyczna Habilitanta.

Wnioski końcowe

Przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę wszczęcia postępowania habilitacyjnego jak również całościowy dorobek naukowy oraz działalność dydaktyczną, organizacyjną i popularyzatorską Dr Macieja Hałasy oceniam pozytywnie i uważam, że spełniają one kryteria określone w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm). Dlatego z pełnym przekonaniem wnoszę do Komisji Habilitacyjnej o dopuszczenie Dr Macieja Hałasy do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

KIEROWNIK
Zakładu Fizjopatologii
Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie
Krzysztof Łukawski
Dr hab. n. med. Krzysztof Łukawski