

PAŃSTWOWY INSTYTUT WETERYNARYJNY  
PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY

ZAKŁAD BIOCHEMII  
Laboratorium referencyjne enzoptycznej białaczki bydła

Al. Partyzantów 57 24-100 Puławy  
tel. 081 889 30 00 fax. 081 886 25 95  
<http://www.piwet.pulawy.pl>

Puławy, 10.04.2024r.

Prof. dr hab. Jacek Kuźmak

Zakład Biochemii

Państwowy Instytut Weterynaryjny-Państwowy Instytut Badawczy  
w Puławach

Ocena

osiągnięć naukowych, dydaktycznych i organizacyjnych

dr nauk rolniczych Alicji Magdaleny Majewskiej

pracownika Zakładu Biochemii i Dietetyki, Katedry Nauk Fizjologicznych,

Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w

Warszawie

w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk  
weterynaryjnych

### **Informacje ogólne o kandydacie**

Dr Alicji Magdalena Majewska ukończyła studia wyższe i otrzymała tytuł zawodowy magistra inżyniera ogrodnictwa na Wydziale Ogrodnictwa i Architektury Krajobrazu, Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie w 2000 r. W tym samym roku rozpoczęła studia doktoranckie w Katedrze Roślin Warzywnych i Leczniczych na macierzystym wydziale. Stopień doktora nauk rolniczych uzyskała w 2004 roku na Wydziale Ogrodnictwa i Architektury Krajobrazu SGGW na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: Zróżnicowanie polskich lokalnych typów chrzanu (*Armoracia rusticana* Gaertn.) pod względem plonowania, cech morfologicznych, składu chemicznego oraz aktywności biologicznej, uzyskując dyplom z wyróżnieniem. Po uzyskaniu stopnia doktora nauk rolniczych została zatrudniona w Instytucie Warzywnictwa w Skierniewicach w Pracowni Markerów Molekularnych Zakładu Genetyki, Hodowli i Biotechnologii. W 2007 roku dr Majewska została zatrudniona w Katedrze Nauk Fizjologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, początkowo na stanowisku naukowo-technicznym, a od 2011 roku na stanowisku adiunkta. Pracując w

Katedrze Nauk Fizjologicznych, w ramach podnoszenia swoich kwalifikacji zawodowych, odbyła studia podyplomowe: Biologia molekularna z elementami biotechnologii, na Wydziale Geograficzno-Biologicznym, Uniwersytetu Pedagogicznego w Krakowie. Była także uczestnikiem szkoleń takich jak kurs hodowli komórek zwierzęcych, Szkoła Letnia „Postępy biologii molekularnej”, organizowanej przez Instytut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu czy warsztatów „Podstawy filogenetyki molekularnej”. Odbyła też 2-miesięczny staż naukowy w Katedrze Mikrobiologii/Immunologii i Chirurgii na Uniwersytecie Medycznym Południowej Karoliny Charleston, USA, doskonaląc swoje umiejętności w zakresie adoptywnej immunoterapii przeciwnowotworowej i badań przy użyciu cytometru przepływowego. Niewątpliwie wiedza zdobyta podczas stażu, szkoleń specjalizacyjnych i podyplomowych została w pełni wykorzystana przez dr Majewską w prowadzonych badaniach naukowych oraz w realizacji jednotematycznego cyklu publikacji będącego podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.

### **Ocena aktywności naukowej**

Zgodnie z przedstawionym wykazem obejmuje ogółem 50 publikacji, łącznie z tymi stanowiącymi szczególne osiągnięcie naukowe. Wśród wyszczególnionych 50 publikacji, 36 to publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citations Report (JCR), a 14 to pozycje będące monografiami lub publikacjami naukowymi bez IF. W zestawieniu obejmującym dorobek naukowy, z uwzględnieniem jednotematycznego cyklu publikacji będącego przedmiotem postępowania habilitacyjnego, sumaryczny impact factor (IF) według listy JCR wynosi 85,661, liczba cytowań wg bazy Web of Science - 529, indeks Hirscha - 13, a punktacja wg listy MEiN - 1897. Aktywność naukowa dr Majewskiej istotnie wzrosła po uzyskaniu stopnia doktora nauk bowiem w tym okresie, po wyłączeniu trzech oryginalnych prac, stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego, była współautorem 41 opracowań, w tym 33 znajdujących się na liście JCR. Prawie wszystkie publikacje Habilitantki są wynikiem realizacji badań w zespołach badawczych, co jest zrozumiałe z uwagi na zakres tematyki badawczej i stosowanie różnych metod badawczych. Część prac została opublikowana w renomowanych czasopismach zagranicznych takich jak PLoS One, BMC Vet Res, J Appl Genet czy Int J Mol Sci. Godny podkreślenia jest również fakt, że w czasie swojej działalności naukowej dr Majewskiej uczestniczyła w realizacji 16 projektów badawczych MNiSW, będąc kierownikiem jednego z nich. Była też autorką lub współautorką łącznie 55 wystąpień i doniesień na konferencje krajowe i międzynarodowe. W wykazie osiągnięć naukowych Habilitantki uwagę zwraca fakt zdeponowania 16 wyników eksperymentów mikromacierzowych w bazie Gene Expression Omnibus, National Center for Biotechnology Information.

W podsumowaniu stwierdzam, że dr Alicja Magdalena Majewska wykazuje wysoką aktywność naukowo-badawczą, a jego dorobek naukowy jest znaczący i posiada istotną wartość naukową. Bez wątplenia Habilitantka jest wysokiej klasy specjalistką z zakresu badań transkryptomicznych komórek i tkanek oraz analizy danych uzyskiwanych z takich badań. Z tego też względu była często zapraszana do udziału w projektach realizowanych przez zespoły badawcze z takich ośrodków naukowych jak: Instytut Genetyki i Biotechnologii PAN, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Instytut Fizjologii i Żywności

Zwierząt PAN, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu czy Instytut Nauk o Żywieniu Człowieka SGGW. W takim kontekście oceniam Jej dorobek jako istotny wkład do postępu wiedzy.

### **Ocena jednotematycznego cyklu publikacyjnego stanowiącego osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym**

Jednotematyczny cykl publikacyjny dr nauk rolniczych Alicji Magdaleny Majewskiej pt. ” *Udział limfocytów, cytokin i genów w odpowiedzi immunologicznej w atopowym zapaleniu skóry u psów*” przedłożono jako trzy prace publikowane w latach 2016-2023, które uzupełniono wstępem, celem naukowym prowadzonych badań, omówieniem uzyskanych wyników, podsumowaniem i zestawieniem piśmiennictwa. Wszystkie prace stanowiące jednotematyczny cykl publikacji dr Majewskiej opublikowano w czasopismach znajdujących się w bazie JCR, które posiadają IF od 1,75 do 7,80, przy czym ich sumaryczny IF wynosi 15,15, a łączna punktacja tych opracowań według listy MNiSW to 320 punktów. Wszystkie te publikacje są wynikiem realizacji projektu Badawczego MNiSW, w którym dr Majewska pełniła funkcje kierownika.

W skład jednotematycznego cyklu publikacyjnego stanowiącego osiągnięcie naukowe wchodzi następujące publikacje:

1. Majewska A., Gajewska M., Dembele K., Maciejewski H., Prostek A., Jank M., Lymphocytic, cytokine and transcriptomic profiles in peripheral blood of dogs with atopic dermatitis. BMC Vet Res. 2016, 12:174.doi:10.1186/s12917-016-0805-6.
2. Majewska A., Dembele K., Dziendzikowska K., Prostek A., Gajewska M. Cytokine and Lymphocyte profiles in Dogs with Atopic Dermatitis after Alergen-Specific Immunotherapy. Vaccines, 2022, 10: 1037. Doi.org/10.3390/vaccines10071037.
3. Majewska A., Gajewska M., Bembele K. Effect of Allergen-Specific Immunotherapy on Transcriptomic Changes in Canine Atopic Dermatitis. Int.J.Mol.Sci. 2023, 24: 11616.doi.org/10.3390/ijms241411616.

Tematyka przedstawionych publikacji, wchodzących w skład cyklu jednotematycznego, jest merytorycznie spójna i generalnie dotyczy analizy różnic na poziomie komórkowym, białkowym i transkryptomycznym krwi obwodowej psów z atopowym zapaleniem skóry (AZS) w porównaniu do osobników zdrowych. Atopowe zapalenie skóry stanowi istotny problem kliniczny, co związane jest między innymi z ograniczoną wiedzą na temat patogenezы tego schorzenia. Ograniczenia dotyczą również skuteczności leczenia AZS, które opiera się głównie na leczeniu objawowym, nie dającym długotrwałych efektów i wywołujących skutki uboczne. Alternatywą może być stosowanie leczenia przyczynowego w postaci swoistej immunoterapii alergenowej. Stąd podjęte przez dr Majewską badania są uzasadnione, biorąc pod uwagę nie do końca poznane mechanizmy immunologiczne, leżące u podstaw patogenezы choroby. Niektóre z tych mechanizmów są w dużej mierze

determinowane predyspozycją genetyczną zwierzęcia. Stąd nowego znaczenia nabierają badania zmierzające do identyfikacji genów oraz produktów ich ekspresji z perspektywą użycia jako markerów diagnostycznych lub markerów prognozujących przebieg leczenia AZS. Należy mieć też na uwadze, że objawy choroby jak i jej patogeneza są podobne u psów jak i u ludzi. Stąd badania oferujące perspektywę poznania molekularnych podstaw powstawania i rozwoju AZS są niezwykle cenne. Przyjęta koncepcja badań jest oryginalna i nowatorska, szczególnie w kontekście wykorzystania nowoczesnej techniki mikromacierzy ekspresyjnych i zaawansowanych metod analizy bioinformatycznej, a uzyskane wyniki posiadają aspekt poznawczy i praktyczny. Poza tym dr Majewska z powodzeniem zastosowała takie techniki badawcze jak cystometria przepływowa czy test ELISA do oznaczania poziomu cytokin.

Przystępując do realizacji badań stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego w postępowaniu habilitacyjnym dr Majewska przeprowadziła analizę subpopulacji limfocytów krwi obwodowej i poziomu cytokin wydzielanych przez te komórki oraz profilu transkryptomycznego limfocytów u psów z AZS i klinicznie zdrowych (**publikacja nr 1**). Badania przeprowadzono z uwzględnieniem 20 psów z AZS oraz 8 zdrowych, jako grupa kontrolna. Analiza cytometryczna wykazała istotny wzrost subpopulacji limfocytów T cytotoksycznych (CD3+, CD8+) jak i T regulatorowych (CD4+, CD25+, Foxp3+) u psów z AZS w porównaniu do osobników zdrowych. Z zaburzoną proporcją limfocytów T związane były zmiany w stężeniu cytokin: zwiększone stężenie IL-13 i TNF- $\alpha$  i obniżone dla IL-10 i TGF- $\beta$ 1. Takie wyniki wskazują na fakt upośledzenia funkcji limfocytów T regulatorowych u psów z AZS i ograniczeniem ich funkcji kontroli odpowiedzi na alergeny. Niewątpliwą wartością tych badań było użycie mikromacierzy ekspresyjnych, z wykorzystaniem 44 tyś. sond oligonuklotydowych, obejmujących cały genom psa oraz rzetelna walidacja danych. Wyniki eksperymentu mikromacierzowego wykazały obecność 139 genów wyrażających zróżnicowaną ekspresję pomiędzy osobnikami z AZS i grupą kontrolną, jakkolwiek tylko 59 z nich wykazało znaną ontologię. Pomimo faktu, że żaden z tych genów nie koduje białek typowo zaangażowanych w odpowiedź immunologiczną, zidentyfikowano pięć deregulowanych genów kodujących czynniki transkrypcyjne (*SMAD2* i *RORA*) oraz genów (*VEGF*, *SHB2*, *PROC*) kodujących białka zaangażowane w przekazywanie szlaków sygnałowych w różnych limfocytach T i przy syntezie cytokin. Uzupełnieniem tych badań i ich znaczącym elementem było opracowanie prawdopodobnego modelu zależności pomiędzy analizowanymi cytokinami i wybranymi genami, których ekspresja była w istotny sposób deregulowana w przebiegu AZS. Z uznaniem należy spojrzeć na te wyniki, jako istotne w wyjaśnianiu molekularnych mechanizmów determinujących przebieg AZS u psów.

W następnym etapie badań dr Majewska podjęła próbę oceny wpływu swoistej immunoterapii alergenowej (SITA) na profil cytokin i limfocytów krwi obwodowej (**publikacja nr 2**) oraz na zmianę ekspresji genów w limfocytach krwi obwodowej u psów z AZS (**publikacja nr 3**). Punktem odniesienia do tych badań był fakt, że stosowanie SITA może być skuteczną alternatywą dla leczenia objawowego AZS. Badania przeprowadzono w grupie 7 psów, różnych ras, z potwierdzonym atopowym zapaleniem skóry, które poddane zostały swoistej terapii alergenowej. Korzystny efekt zastosowanej terapii widoczny był w postaci obniżonego odsetka limfocytów limfocytów T cytotoksycznych (CD8+) i wyższego

odsetka aktywowanych limfocytów T (CD3+, CD25+). Zanotowano też spadek odsetka komórek T regulatorowych (CD4+, CD25+, Foxp3+). Pozytywnym zmianom w populacjach limfocytów krwi towarzyszyło istotne obniżenie stężenia takich cytokin jak IL-13 i TNF- $\alpha$ , odgrywających kluczowe znaczenie w promowaniu zmian zapalnych w przebiegu AZS. Zmianom w obrazie krwi towarzyszyły obserwacje kliniczne psów w 13 i 29 tygodniu po stosowaniu SITA.

Cykl publikacji kończą badania związane z analizą zmian ekspresji genów w limfocytach krwi u psów z AZS, poddanych swoistej immunoterapii alergenowej, przy zastosowaniu mikromacierzy (**publikacja nr 3**). Badania przeprowadzono z użyciem tych samych psów z AZS, opisywanych w publikacji nr 2, przed stosowaniem SITA i po 6 miesiącach stosowania immunoterapii, odnosząc uzyskane wyniki do grupy psów zdrowych. Analiza bioinformatyczna wykazała obecność 521 genów o zmienionej ekspresji, spośród których 241 to geny o znanych funkcjach. Habilitantka poddała analizie dziewięć takich genów (*RARRES2*, *DPP10*, *SLPI*, *PLSCR4*, *MMP9*, *NTSRI*, *CBD103*, *DEFB122*, *IL36G*), których ekspresja zmieniała się pod wpływem stosowanej immunoterapii. Produkty ekspresji tych genów zaangażowane są w różne procesy związane z odpowiedzią immunologiczną, odpowiedzią przeciwzapalną, chorobami alergicznymi czy chorobami skóry.

Wyniki opisane w prezentowanych publikacjach potwierdzają przyjęte założenie, że patogenezą atopowego zapalenia skóry u psów jest złożona i jest wypadkową takich elementów jak zaburzona proporcja limfocytów T, wysokie lub niskie stężenia cytokin wydzielanych przez te komórki oraz deregulacja transkrypcji szeregu genów. Wyniki te nabierają szczególnego znaczenia biorąc pod uwagę olbrzymie możliwości jakie oferują nowoczesne metody badań genomicznych, które wykorzystywała Habilitantka, identyfikując geny zaangażowane w regulację odpowiedzi immunologicznej, towarzyszącej rozwojowi AZS. Poza aspektem poznawczym, wyniki tych badań z pewnością mogą być wykorzystane do opracowywania nowych schematów swoistej terapii alergenowej.

W podsumowaniu należy podkreślić, że jednotematyczny cykl publikacji będący podstawą do ubiegania się przez dr Alicję Magdalenę Majewską o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego przez jest wykonany bardzo sumiennie i nienagannie pod względem metodycznym. Jest Jej oryginalnym osiągnięciem, które oceniam pozytywnie, a uzyskane wyniki stanowią istotny i wartościowy dorobek naukowy Habilitantki. Zatem cykl publikacji dr Alicji Magdaleny Majewskiej pt. „Udział limfocytów, cytokin i genów w odpowiedzi immunologicznej w atopowym zapaleniu skóry u psów” spełnia merytorycznie i formalnie wymogi uprawniające do nadania stopnia doktora habilitowanego nauk weterynaryjnych.

### **Ocena dorobku dydaktyczno-organizacyjnego**


Działalność dydaktyczno-organizacyjna dr Alicji Magdaleny Majewskiej związana jest ściśle z Jej pracą na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej SGGW. W działalności tej istotną częścią jest zaangażowanie w opiekę naukową nad studentami polskimi i

zagranicznymi oraz lekarzami weterynarii w procesie specjalizacji. Dr Majewska była promotorem pomocniczym w trzech przewodach doktorskich oraz promotorem dwóch prac dyplomowych na kierunku Biologia, Biotechnologia i Bioinżynieria. Była członkiem Rady Naukowej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW a od 2007 roku jest opiekunem Laboratorium Genomiki Funkcjonalnej. Jest laureatem nagrody zespołowej MNiSW, a także nagród I stopnia PTNW.

### **Podsumowanie i wniosek końcowy**

Na podstawie analizy całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego, popularyzatorskiego i organizacyjnego, w tym jednotematycznego cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe, które wnosi wkład w rozwój nauk weterynaryjnych stwierdzam, że dr Alicja Magdalena Majewska wykazuje istotną aktywność naukową i spełnia wymagania dla kandydatów ubiegających się o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, określone w art.219 ust.1 pkt.2 ustawy z dnia 20 lipca 2028r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023r. poz.742 ze zm.).

Wobec powyższego wnoszę o podjęcie dalszych czynności w postępowaniu o nadanie dr nauk rolniczych Alicji Magdalenie Majewskiej stopnia doktora habilitowanego nauk weterynaryjnych.

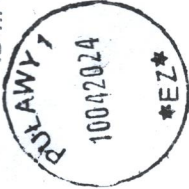


Prof. dr hab. Jacek Kuźmak

szc. Kuzimaks  
WOWY INSTYTUT WETERYNARYJNY -  
INSTYTUT WETERYNARYJNY  
Instytut WETERYNARYJNY  
Zakład Biochemii  
Partyzantów 57, 24-100 Puławy  
(081) 889-30-00, (081) 889-31-11  
Fax (081) 886-25-95

# POLECONY

OPŁATA POBRANA  
TAXE PERÇUE-POLOGNE  
Umowa z Poczta Polska S.A.  
ID nr 540557/L



KANCELARIA GŁÓWNA SGGW  
2024 -04- 15  
WPLYNEŁO DNIA -8-

Secretariat Instytutu Medycyny Weterynaryjnej  
SGGW w Warszawie  
ul. Nowoursynowska 159  
bud. 24, I piętro  
02-776 Warszawa

(00)559007734012742189



(00)559007734012742189

(00)559007734012742189



Poczta Polska

Opłata pobrana \_\_\_\_\_ zł \_\_\_\_\_ gr

2023