

dr hab. Joanna Małaczewska, prof. uczelni
Katedra Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej
Wydział Medycyny Weterynaryjnej
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Olsztyn, 12. 03. 2024

Recenzja

osiągnięcia naukowego pt. „*Udział limfocytów, cytokin i genów w odpowiedzi immunologicznej w atopowym zapaleniu skóry u psów*”

oraz ocena aktywności naukowej, dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego dr Alicji Majewskiej w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk weterynaryjnych w dyscyplinie weterynaria

Podstawę formalną recenzji stanowi Uchwała Rady Dyscypliny Weterynaria Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie nr 39 – 2023/2024, z dnia 17 stycznia 2024 r. w sprawie powołania Komisji habilitacyjnej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk weterynaryjnych w dyscyplinie weterynaria dr Alicji Majewskiej, podjęta na podstawie art. 221 ust. 5 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.).

Oceny dokonałam po zapoznaniu się z dokumentacją, otrzymaną dnia 8 lutego 2024 r., przygotowaną w języku polskim i spełniającą wymogi formalne, określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r., poz. 742 ze zm.).

1. Wykształcenie i przebieg pracy zawodowej Habilitantki

Pani dr Alicja Majewska legitymuje się tytułem zawodowym magistra inżyniera ogrodnictwa, uzyskanym w 2000 roku na Wydziale Ogrodnictwa i Architektury Krajobrazu Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, na podstawie pracy „*Wstępne badania nad uprawą tarczycy bajkalskiej (Scutellaria baicalensis Georgi.) w Polsce*” oraz stopniem doktora nauk rolniczych w zakresie ogrodnictwa, nadanym w 2004 roku przez tę samą jednostkę, w oparciu o dysertację „*Zróznicowanie polskich lokalnych typów chrzanu (Armoracia rusticana Gaertn.) pod względem plonowania, cech morfologicznych, składu chemicznego oraz aktywności biologicznej*”, przygotowaną pod kierunkiem dr hab. Barbary Dąbrowskiej, prof. SGGW. W latach 2011-2012 była słuchaczką studiów podyplomowych

Biologia molekularna z elementami biotechnologii na Wydziale Geograficzno - Biologicznym Uniwersytetu Pedagogicznego w Krakowie.

W latach 2006-2007 Habilitantka była zatrudniona na stanowisku adiunkta w Zakładzie Genetyki, Hodowli i Biotechnologii Instytutu Warzywnictwa im. Emila Chroboczka PIB w Skierniewicach. W 2007 roku podjęła pracę w Katedrze Nauk Fizjologicznych Instytutu Medycyny Weterynaryjnej SGGW w Warszawie na stanowisku naukowo-technicznym. Po czterech latach, w 2011 roku, została zatrudniona na stanowisku adiunkta w Zakładzie Biochemii i Dietetyki Katedry Nauk Fizjologicznych Instytutu Medycyny Weterynaryjnej SGGW w Warszawie, gdzie pracuje do chwili obecnej.

2. Ocena osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem postępowania habilitacyjnego

Habilitantka jako osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.), wskazała cykl powiązanych tematycznie publikacji, zatytułowany „*Udział limfocytów, cytokin i genów w odpowiedzi immunologicznej w atopowym zapaleniu skóry u psów*”. Na cykl składają się trzy wieloautorskie prace oryginalne, opublikowane w latach 2016-2023, w recenzowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym, indeksowanych w bazie JCR:

(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 Veterinary Research, 2016, 12:174 (MNiSW2016 = 40; IF2016 = 1,75).

(2) Majewska A, Dembele K, Dziendzikowska K, Prostek A, Gajewska, M: *Cytokine and lymphocyte profiles in dogs with atopic dermatitis after allergen-specific immunotherapy*. Vaccines, 2022, 10: 1037 (MEiN2022 = 140; IF2022 = 7,8).

(3) Majewska A, Gajewska M, Dembele K: *Effect of allergen-specific immunotherapy on transcriptomic changes in canine atopic dermatitis*. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24: 11616 (MEiN2023 = 140; IF2022 = 5,6).

Wszystkie publikacje powstały w ramach projektu badawczego nr: N N308 575940, finansowanego przez MNiSW pt. „*Wpływ atopowego zapalenia skóry na profil transkryptomyczny komórek skóry i krwi obwodowej psów*”, którego kierownikiem była Habilitantka.

Łączna liczba punktów ministerialnych prac, składających się na cykl publikacji wynosi 320, zaś ich sumaryczny IF 15,15. We wszystkich pracach dr Alicja Majewska jest pierwszym i korespondencyjnym autorem, a Jej udział w ich powstaniu był wiodący, co potwierdzają oświadczenia współautorów, dołączone do dokumentacji. Oprócz pozyskania środków na realizację badań, Habilitantka opracowała ich koncepcję, określiła cel, opracowała część metodyki, przeprowadziła analizy laboratoryjne pobranych próbek klinicznych, zinterpretowała i zwizualizowała ich wyniki, a następnie napisała manuskrypty prac. Niejasnym jest dla mnie jedynie aktywność Habilitantki, określona przez Nią jako „zebranie

materiału do badań”. O ile rozumiem, wzmiankowanym materiałem była krew obwodowa psów. Doktor Alicja Majewska nie jest lekarzem weterynarii i nie ma wystarczających uprawnień do pobierania tego typu materiału od zwierząt. Co więcej, zgodnie z załączonymi oświadczeniami współautorów, zadanie to realizował klinicysta, dr Kourou Dembele.

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest genetycznie uwarunkowaną, przewlekłą, nawrotową alergiczną dermatozą, której diagnostyka kliniczna u psów jest daleko bardziej skomplikowana, niż u ludzi, a immunopatogeneza, mimo wieloletnich badań, nie została do końca wyjaśniona. Czyniąc diagnostykę immunologiczną atopowego zapalenia skóry psów obiektem swoich badań, Habilitantka podjęła się zatem niezwykle ambitnego zadania. W toku badań zrealizowane zostały następujące cele badawcze:

1. analiza profilu limfocytów krwi obwodowej, poziomu cytokin w osoczu oraz profilu transkryptomicznego jądrzastych komórek krwi obwodowej u psów z AZS i klinicznie zdrowych psów
2. określenie, czy i w jaki sposób swoista immunoterapia alergenowa zmienia proporcje subpopulacji limfocytów we krwi obwodowej oraz poziom cytokin wydzielanych przez te komórki
3. analiza zmian ekspresji genów komórek jądrzastych krwi obwodowej obserwowanych u pacjentów z AZS poddanych swoistej immunoterapii alergenowej

Znacząca odpowiedź immunologiczna w przebiegu schorzeń zapalnych, które nie mają charakteru ogólnoustrojowego, zwykle jest lokalna i dotyczy tkanek bezpośrednio objętych zmianami chorobowymi. Dlatego najczęściej dotąd badanym materiałem w przypadku AZS psów są biopsaty skóry. W badaniach na ludziach z AZS istotnym zmianom w ekspresji genów kodujących cytokiny w zajętej skórze nie towarzyszą zwykle zmiany ekspresji analogicznych genów w komórkach krwi obwodowej. Przy wyborze krwi psów, jako materiału do planowanych badań immunologicznych, Habilitantka, jak sama wskazała, kierowała się względami praktycznymi. Wybierając jednak ten materiał, wykazała się dużą odwagą, ryzykując uzyskanie negatywnych wyników. W badaniach laboratoryjnych wykorzystane zostały zarówno nowoczesne (cytometria przepływowa, mikromacierze ekspresyjne, real-time RT-PCR), jak i bardziej tradycyjne (testy ELISA), ale powszechnie akceptowane techniki badawcze.

Wybór innego, niż tradycyjny, materiału do badań poskutkowało uzyskaniem przez Habilitantkę niejednokrotnie odmiennych, niż rezultaty innych badaczy i interesujących wyników. Wykazała ona znaczący wzrost poziomu cytotoksycznych limfocytów T (CD8+) i regulatorowych limfocytów T (CD4+CD25+Foxp3+) we krwi obwodowej psów z AZS, mogący wskazywać, odpowiednio, na istotną, choć do tej pory nie analizowaną rolę T_c, jak również upośledzenie funkcji T_{reg} w przebiegu schorzenia. Wyniki te korelowały z profilem cytokinowym osocza badanych zwierząt – zwiększonym stężeniem IL-13 i TNF- α oraz obniżonym stężeniem przeciwwzpalnej IL-10. Analizując ekspresję genów komórek jądrzastych krwi obwodowej chorych zwierząt, Habilitantka wykazała obniżoną ekspresję 59 genów, związanych z regulacją różnicowania i proliferacji subpopulacji limfocytów T, a także odpowiedzią cytokinową. Co ciekawe, nie zaobserwowała Ona zmian w ekspresji samych

genów kodujących cytokiny istotne w patogenezie AZS, a jedynie genów kodujących aktywatory i inhibitory transkrypcji genów lub białka pośredniczące w szlakach sygnalizacyjnych. Wyniki realizacji pierwszego celu badawczego przedstawione zostały w pierwszej publikacji cyklu, która spotkała się z dużym zainteresowaniem środowiska naukowego, na co wskazują liczne cytowania (42 cytowania w bazie WoS, 45 w bazie Scopus).

W drugiej i trzeciej publikacji cyklu przedstawiony został wpływ swoistej immunoterapii alergenowej (SITA) na badane parametry (realizacja drugiego i trzeciego celu badawczego). Badania dr Alicji Majewskiej potwierdziły normalizujący wpływ SITA na poziom subpopulacji limfocytów krwi obwodowej i profil cytokinowy osocza. U psów poddanych terapii obserwowano spadek poziomu Tc i Treg oraz zwiększony poziom aktywowanych limfocytów T pomocniczych (CD4+CD25+), a zmianom tym towarzyszył spadek poziomu IL-13, TNF- α i TGF- β 1 w osoczu. Analiza ekspresji genów jądrzastych komórek krwi obwodowej wykazała zmiany w ekspresji 521 genów, w tym dziewięciu istotnych dla odpowiedzi immunologicznej w AZS, a ekspresja ośmiu z tych genów ulegała modulacji po zastosowaniu SITA. Uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność swoistej immunoterapii alergenowej w AZS psów. Co jednak szczególnie istotne, analizy transkryptomyczne, dokonane przez Habilitantkę, umożliwiły jej wskazanie genów, najwyraźniej istotnych w immunopatogenezie schorzenia, których rola w AZS i swoistej immunoterapii tego schorzenia nie została do tej pory opisana.

Publikacje składające się na cykl, których kopie zostały zamieszczone w dokumentacji, są obszerne i bogato zilustrowane, a uzyskane wyniki zostały niezwykle szczegółowo i wyczerpująco przedyskutowane. W autoreferacie Habilitantka w sposób zwięzły, jasny i zrozumiały przedstawiła wagę problemu, jakim jest AZS i określiła cel naukowy wykonanych badań oraz bardziej skrótowo przedyskutowała uzyskane wyniki. Ponadto, dla ułatwienia zrozumienia powiązań między poszczególnymi badanymi parametrami, zamieściła dwie infografiki, dotyczące, odpowiednio, ich potencjalnych interakcji u pacjentów z AZS przed leczeniem i poddanych swoistej immunoterapii alergenowej. Pewien niedosyt budzi jedynie brak jasno i zwięźle sformułowanych wniosków, zastąpiony dość obszernym, opisowym podsumowaniem. Zaznaczam, że niniejsza uwaga ma wyłącznie charakter edytorski i nie wpływa na ostateczną ocenę osiągnięcia habilitacyjnego dr Alicji Majewskiej.

Podsumowując, przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe Habilitantki stanowi oryginalne i spójne opracowanie, w którego powstaniu pełniła Ona wiodącą rolę. Badania zostały dobrze przemyślane i zaplanowane, a uzyskane wyniki poddane dogłębnej analizie. Wartym podkreślenia jest fakt, że wszystkie badania realizowane były ze środków zewnętrznych, w ramach grantu, którego kierownikiem była dr Alicja Majewska. Uzyskane wyniki badań mają znaczną wartość poznawczą i uzupełniają luki w dotychczasowej wiedzy na temat procesów immunopatologicznych w atopowym zapaleniu skóry psów i mechanizmów działania swoistej immunoterapii alergenowej, stosowanej w leczeniu AZS. Analizy transkryptomiczne umożliwiły Habilitantce identyfikację nieprawidłowości w ekspresji genów, które do tej pory nie były brane pod uwagę jako istotne dla przebiegu atopowego zapalenia skóry, co może w przyszłości stać się przyczynkiem do opracowania nowych standardów diagnostycznych tej złożonej jednostki chorobowej. Osiągnięcie naukowe dr Alicji Majewskiej

wnosi znaczący wkład w rozwój nauk weterynaryjnych i w pełni spełnia kryteria określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.).

3. Ocena aktywności naukowej lub artystycznej realizowanej w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej

Art. 219 ust. 1 pkt 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.) stanowi, że stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej. Ten wymóg Habilitantka wypełniła odbywając w 2017 roku dwumiesięczny staż w Katedrze Mikrobiologii/Immunologii i Chirurgii na Uniwersytecie Medycznym Południowej Karoliny w Charleston w Stanach Zjednoczonych. W czasie stażu dr Majewska zapoznała się z technikami izolacji, hodowli i oceny cytometrycznej limfocytów T oraz została zaznajomiona z metodą adoptywnego transferu limfocytów T w terapii czerniaka. Niestety staż ten nie zaowocował wspólną publikacją z naukowcami z odwiedzanej jednostki. Niewątpliwie jednak znacząco poszerzył zakres technik laboratoryjnych wykorzystywanych w dalszej pracy przez Habilitantkę i umożliwił jej pozyskanie finansowania projektu „*Opracowanie metody hodowli limfocytów T regulatorowych izolowanych z krwi obwodowej psów*” (nr: UMO-KNOW2017/SGGW/LAB12/5), realizowanego w ramach Konsorcjum Naukowego KNOW „Zdrowe Zwierzę – Bezpieczna Żywność”. W trakcie realizacji projektu powstała też praca magisterska, której promotorem była dr Alicja Majewska. Cytometria przepływowa stała się również jednym z istotnych narzędzi, wykorzystanych w realizacji ocenianego osiągnięcia habilitacyjnego.

W załączniku 4 „Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny” dokumentacji przygotowanej przez Habilitantkę, uznała Ona za staż naukowy swoją 18-miesięczną pracę w latach 2006-2007 w Zakładzie Genetyki, Hodowli i Biotechnologii Instytutu Warzywnictwa im. Emila Chroboczka PIB w Skierniewicach. W mojej opinii jest to zbyt daleko idąca interpretacja obowiązujących przepisów. Wykonywanie pracy w ramach stosunku pracy z poprzednim pracodawcą nie jest formą stażu naukowego. Abstrahując od faktu, że efekty badań prowadzonych w tym okresie przez Habilitantkę nie zostały opublikowane, niewątpliwie nie można ich uznać za wnoszące istotny wkład w rozwój dyscypliny naukowej weterynaria, ich obiektem były bowiem warzywa, takie jak pomidor, ogórek i marchew.

4. Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Habilitantka jest absolwentką Wydziału Ogrodnictwa i Architektury Krajobrazu SGGW w Warszawie, tam też ukończyła studia doktoranckie i uzyskała stopień naukowy doktora, a Jej dorobek naukowy z tego okresu wpisuje się w dziedzinę nauk rolniczych, dyscyplinę rolnictwo i ogrodnictwo. W mojej opinii nie powinien być on uwzględniany w ocenie przy ubieganiu się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk weterynaryjnych w dyscyplinie weterynaria. Okres ten jednak pozwolił Habilitantce na rozwój warsztatu badawczego z zakresu biologii molekularnej, obejmującego różne odmiany techniki PCR (w tym RAPD, RFLP i nested PCR). Po zatrudnieniu w Katedrze Nauk Fizjologicznych na Wydziale Medycyny

Weterynaryjnej na SGGW w Warszawie, dr Alicja Majewska skupiła się głównie na badaniach z zakresu transkryptomiki z wykorzystaniem techniki mikromacierzy ekspresyjnych.

Próba zdefiniowania głównych kierunków badawczych w dorobku dr Habilitantki nastęrcza pewnych trudności, kluczowym elementem spajającym jest w tym przypadku bowiem transkryptomika. Doktor Alicja Majewska jest niewątpliwie specjalistką w tej dziedzinie, chętnie zapraszana do współpracy przez innych naukowców, reprezentujących różne specjalności. Badania, w które zaangażowana była Habilitantka, dotyczyły zarówno ekspresji genów w stanach fizjologicznych (w komórkach macierzystych i nabłonkowych wymienia krów mlecznych, tkance mięśniowej buhajów, komórkach somatycznych i leukocytach krwi obwodowej kóz, adipocytach, mioblastach i komórkach jelita cienkiego gryzoni), jak i patologicznych (w komórkach nowotworowych guzów sutka u suk, hipertroficznych adipocytach, komórkach somatycznych i leukocytach kóz zakażonych wirusem zapalenia stawów i mózgu kóz, komórkach mięszu gruczołu mlekowego krów z gronkowcowym mastitis, komórkach nerwowych myszy poddanych stresowi psychospołecznemu, komórkach jądrzastych krwi obwodowej pacjentów z niewydolnością serca). Habilitantka poddawała też ocenie odpowiedź komórek na leki (glikokortykoidy) i immunomodulatory (betaglukany), a nawet nanoplatic. Większość z tych badań była realizowana w ramach grantów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego oraz Narodowego Centrum Nauki, a ich wyniki zostały opublikowane w czasopismach z listy JCR. Ponadto wyniki 18 eksperymentów mikromacierzowych, w których uczestniczyła dr Alicja Majewska zostały zdeponowane w bazie Gene Expression Omnibus (GEO) NCBI.

W czasie swojej pracy na Wydziale/w Instytucie Medycyny Weterynaryjnej SGGW w Warszawie Habilitantka była wykonawcą w 9 grantach Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego i jednym grantie Narodowego Centrum Nauki. Była też kierownikiem jednego grantu MNiSW oraz dwóch projektów finansowanych przez Konsorcjum Naukowe KNOW „Zdrowe Zwierzę – Bezpieczna Żywność”. Obecnie bierze udział w realizacji czterech grantów finansowanych przez NCN, w charakterze wykonawcy.

Aktywność naukowa Habilitantki została zauważona i doceniona przez krajowe gremia. W 2011 roku otrzymała Ona Nagrodę Zespołową Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za pionierskie prace z zakresu genomiki weterynaryjnej, a w szczególności za transkryptomiczną charakterystykę procesów fizjologicznych i patologicznych u zwierząt. Trzykrotnie również prace Jej współautorstwa były nagradzane przez Polskie Towarzystwo Nauk Weterynaryjnych. Wyrazem międzynarodowego uznania było natomiast zaproszenie Habilitantki do grona recenzentów tak uznanych czasopism, jak Plos One, czy Frontiers in Immunology.

Na obszerny i wielokierunkowy dorobek dr Alicji Majewskiej, po wyłączeniu 3 prac oryginalnych, stanowiących osiągnięcie habilitacyjne, składają się 32 prace oryginalne w czasopismach z listy JCR, 14 publikacji w czasopismach nieindeksowanych (8 w języku polskim i 6 w języku angielskim), rozdział w monografii i 52 doniesienia konferencyjne. Warto przy tym nadmienić, iż wszystkie publikacje w czasopismach nieindeksowanych są pracami z zakresu ogrodnictwa. Sumaryczna liczba punktów ministerialnych całego dorobku wynosi 1897, a łączny IF 85,661. Liczba cytowań publikacji dr Alicji Majewskiej w bazie Web of Science wynosi 529 (bez autocytowań 500), zaś aktualny indeks Hirscha 13.

6. Wniosek końcowy

Po analizie całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego, a w szczególności cyklu powiązanych tematycznie publikacji, zatytułowanego „*Udział limfocytów, cytokin i genów w odpowiedzi immunologicznej w atopowym zapaleniu skóry u psów*”, stanowiącego osiągnięcie habilitacyjne dr Alicji Majewskiej, stwierdzam, że spełnia Ona wymogi stawiane kandydatom ubiegającym się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, określone w art. 219 ust. 1 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.).

W związku z powyższym, wnoszę o podjęcie dalszych czynności w postępowaniu o nadanie dr Alicji Majewskiej stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk weterynaryjnych w dyscyplinie weterynaria.



dr hab. Joanna Małaczewska, prof. uczelni

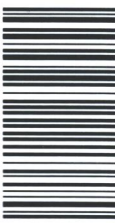
11JK/8/2024

BIURO GOSPODARSTWA
SZYBIE
W WETERYNARYJNEJ
Immunologii Klinicznej
13, 10-716 Olsztyn
34-54 NIP 739-30-33-097

ANCELARIA GŁÓWNA SGGW
2024 -03- 14
WPLYNĘŁO DNIA -8-



OPLATA POBRANA
TAXE PERÇUE - POLOGNE
Umowa z Poczta Polska S.A.
ID 518459/W



RPW/7201/2024 N
Data: 2024-03-14

Sekretariat
Instytutu Medycyny Weterynaryjnej
SGGW W WARSZAWIE
ul. Nowoursynowska 159 ; bud. 24, pok 102
02-746 WARSZAWA

W P O

PRIORYTET
PRIORITAIRE

(00)459007734984780854



(00)459007734984780854

Poczta Polska

Opłata pobrana _____ zł _____ gr

2023