



**INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ
im. Ludwika Hirsfelda**

POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Centrum Doskonałości: IMMUNE

ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław

tel. (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 fax: (+48-71) 337 21 71

<http://www.iitd.pan.wroc.pl>

Dr hab. Egbert Piasecki, prof. PAN

Wrocław, 12.04.2014

Laboratorium Wirusologii

IITD PAN

O C E N A

dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej dr Małgorzaty Krzyżowskiej

Dr Małgorzata Krzyżowska ukończyła studia w 1997 roku na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warszawskiego uzyskując tytuł magistra ze specjalnością biologia molekularna. Po studiach związana była ze Szkołą Główną Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, pracując w Katedrze Nauk Przedklinicznych na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej. W 2002 roku uzyskała stopień doktora nauk weterynaryjnych na podstawie rozprawy pt. „Zróżnicowanie molekularnych szlaków apoptozy w produktywnym zakażeniu wirusem ektromelii: badania *in vitro* i *in vivo*”, nadany przez SGGW w Warszawie. Po doktoracie odbyła staże naukowe w Sztokholmie i w Paryżu. Dr Krzyżowska obecnie pracuje w Zakładzie Medycyny Regeneracyjnej Wojskowego Instytutu Higieny i Epidemiologii.

Rozprawa habilitacyjna

Przedstawiona rozprawa habilitacyjna pt. „Rola receptorowego szlaku apoptozy Fas/FasL w regulacji zmian zapalnych błony śluzowej pochwy obserwowanych w zakażeniu HSV-2” została przygotowana w formie cyklu czterech publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe:

1. Krzyżowska M., Shestakov A., Eriksson K., Chiodi F.: Role of Fas/FasL in regulation of inflammation in vaginal tissue during HSV-2 infection. *Cell Death Dis.*, 2011; 2: e132 (IF=5,333)

2. Krzyżowska M., Baska P., Grochowska A., Orłowski P., Nowak Z., Winnicka A.: Fas/FasL pathway participates in resolution of mucosal inflammatory response early during HSV-2 infection. *Immunobiology*, 2014; 219: 64-77 (IF=2,814)
3. Krzyżowska M., Baska P., Orłowski P., Zdanowski R., Winnicka A., Eriksson K., Stankiewicz W.: HSV-2 regulates monocyte inflammatory response via the Fas/FasL pathway. *PLoS One*, 2013; 8: e70308 (IF=3,730)
4. Krzyżowska M., Winnicka A., Stankiewicz W.: HSV-2-infected monocytes and keratinocytes show different inflammatory reaction in response to Fas receptor stimulation. *Centr. Eur. J. Immunol.*, 2013; 38: 196-202 (IF=0,378)

Sumaryczny Impact Factor powyższych prac wynosi 12,255.

We wszystkich pracach stanowiących osiągnięcie naukowe dr Krzyżowska jest autorem korespondencyjnym. Habilitantka określiła swój wkład na 70-85%, co znajduje potwierdzenie w oświadczeniach współautorów, których udział związany był z wykonaniem pojedynczych zadań. Wskazuje to na dominujący udział dr Krzyżowskiej w realizacji cyklu prac dotyczącego roli szlaków apoptotycznych, a w szczególności Fas/FasL w zakażeniu HSV-2.

Praca opublikowana w *Cell Death Dis.* w 2011 poświęcona jest badaniom udziału receptorowego szlaku apoptozy Fas/FasL w zakażeniu HSV-2 *in vitro* i *in vivo*. Wyniki doświadczeń z użyciem modelu mysiego wskazują, że apoptoza na drodze Fas/FasL może odgrywać dużą rolę w ograniczaniu stanu zapalnego wokół miejsca zakażenia. W kolejnej pracy (*Immunobiology* 2013) po zakażeniu HSV-2 wykonano analizę ekspresji 84 kluczowych genów białek zaangażowanych w apoptozę. Analiza zarówno proapoptotycznych jak i antyapoptotycznych czynników wskazuje na wpływ infekcji wirusem na część badanych genów, uzależniony ponadto od rodzaju analizowanych komórek. W następnej pracy (*PLoS One* 2013) badano wpływ zakażenia na apoptozę monocytów w porównaniu z keranocytami. Stwierdzono istotną rolę apoptozy monocytów indukowanej na drodze zależnej od receptora Fas/FasL w kształtowaniu się środowiska cytokin i chemokin, co jest istotne dla rozwoju odpowiedzi przeciwwirusowej. Ostatnia praca z cyklu (*Centr. Eur. J. Immunol.* 2013) dotyczy różnic w odpowiedzi na zakażenie pomiędzy monocytami i keranocytami. W zależności od typu zakażonej komórki apoptoza zachodzi szlakiem zależnym od Fas/FasL lub szlakiem mitochondrialnym.

Badania wykonane przez Habilitantkę zostały opublikowane w renomowanych czasopismach. Stanowią one znaczący wkład w poznanie efektów zakażenia HSV-2

w zakresie wpływu na proces apoptozy. Poznanie mechanizmów związanych z infekcją tym wirusem ma duże znaczenie, szczególnie gdy rozpatrujemy współistniejące zakażenia takimi wirusami jak HIV lub HPV. Osiągnięcie naukowe stanowi zatem istotny wkład w rozwój dyscypliny naukowej.

Dorobek naukowy

Dr Małgorzata Krzyżowska jest autorką 27 publikacji oryginalnych, w tym 19 ukazało się w czasopismach posiadających Impact Factor (IF=49,536) – m.in. Cell Death Differ., Microb. Infect., J. Gen. Virol., AIDS, Virus Res., Eur. J. Immunol., Exp. Parasitol. W 14 z nich Habilitantka jest pierwszą lub drugą autorką. Dr Krzyżowska ma udział w 10 pracach poglądowych, w tym dwóch z IF. Łączny IF Habilitantki wynosi 50,646, punkty MNiSzW – 464. Prace cytowane były 126 razy, a indeks Hirscha wynosi 4. Należy podkreślić, że wszystkie prace, z wyjątkiem dwóch, zostały opublikowane po doktoracie.

Głównym obszarem zainteresowań badawczych dr Krzyżowskiej są efekty immunomodulacyjne w zakażeniach pokswirusowych i herpeswirusowych oraz mykobakteryjnych.

Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka podejmowała badania w następujących tematach:

- 1) Rola apoptozy indukowanej na drodze szlaku Fas/FasL w patogenezie lokalnego zakażenia wirusowego na modelu ospy myszy;
- 2) Rola lipoarabinomannanu w regulacji apoptozy oraz stanu zapalnego w zakażeniu *Mycobacterium tuberculosis*;
- 3) Rola przeciwciał matczynych i wczesnej ekspozycji na zakażenie w długotrwałej odporności na letalną infekcję ortopokswirusami.

W realizacji tych tematów dr Krzyżowska współpracowała z ośrodkami w Szwecji i w Szwajcarii. Przebywała na stażach długoterminowych w Sztokholmie i krótkoterminowym w Paryżu.

Obecnie Habilitantka zajmuje się badaniami przeciwwirusowej i immunomodulacyjnej aktywności nanocząstek srebra modyfikowanych kwasem taninowym. Wyniki prac z użyciem wirusa herpes simplex są przedmiotem zgłoszenia patentowego oraz publikacji w Toxicol. In Vitro (2013).

Dr Krzyżowska jest autorką 10 prac poglądowych publikowanych w latach 2000-2013, w większości omawiających tematykę apoptozy. Dziewięć z tych prac jest w języku polskim (także praca w Postęпах Hig. Med. Dośw., która w spisie publikacji wymieniona jest z tytułem po angielsku). Należy podkreślić, że w przypadku prac tego typu ich oddziaływanie na terenie kraju jest zwykle wyższe niż w przypadku publikacji anglojęzycznych.

Habilitantka uczestniczyła w 11 projektach grantowych, z tego w 3 projektach MNiSzW/NCN była kierownikiem. Obecnie jest kierownikiem i wykonawcą w 2 grantach Opus i opiekunem w grantie Preludium.

Podsumowując, dorobek naukowy dr Małgorzaty Krzyżowskiej oceniam jako liczbowo duży i mający znaczne oddziaływanie, przede wszystkim w zakresie badań podstawowych, ale mający również potencjalne przełożenie na profilaktykę i praktykę kliniczną.

Działalność organizacyjna, dydaktyczna i popularyzująca naukę

Dr Małgorzata Krzyżowska jest członkiem Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej. Działała w Komitecie Organizacyjnym VIII Konferencji Naukowej „Aktualne Problemy Biologii Medycznej”. Jest laureatką Nagrody Zespołowej za działalność organizacyjną SGGW w 2011 roku.

Habilitantka przez szereg lat (2003-2012) prowadziła zajęcia dydaktyczne m.in. z mikrobiologii weterynaryjnej, immunologii i wirusologii. Była promotorem 16 prac licencjackich i 20 prac magisterskich na SGGW.

W ramach działalności popularyzującej naukę prowadziła zajęcia na Festiwalu Nauki w Warszawie w latach 2005-2007. Przeprowadziła warsztaty w ramach Nocy Badaczy 2007.

Uważam, że rozprawa habilitacyjna dr Małgorzaty Krzyżowskiej odpowiada obowiązującym kryteriom, a całość dorobku naukowego, aktywność organizacyjna i dydaktyczna uzasadnia nadanie jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna. Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie dr Małgorzaty Krzyżowskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Kierownik Laboratorium Wirusologii



dr hab. Egbert Piasecki, prof. PAN