

Prof. dr hab. Anna Goździcka-Józefiak

Zakład Wirusologii Molekularnej

Instytut Biologii Eksperymentalnej

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza

w Poznaniu

OCENA

rozprawy doktorskiej mgr Małgorzaty Graul, zatytułowanej
Modulacja odpowiedzi immunologicznej podczas infekcji herpeswirusem
– molekularne aspekty działania kompleksu białek UL49.5/gM wirusa BHV-1,
wykonanej pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Krystyny Bieńkowskiej-Szewczyk i promotora pomocniczego dr Andrei Lipińskiej w Zakładzie Biologii Molekularnej Wirusów, Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Jednym z ważnych problemów współczesnej wirusologii jest wyjaśnienie sposobu unikania odpowiedzi immunologicznej przez wirusy, co umożliwia im przebywanie w organizmie w stanie latencji. Herpeswirusy mają te właściwości szczególnie dobrze rozwinięte i praktycznie niemożliwe jest ich usunięcie z organizmu. Jeden z sugerowanych sposobów pozwalających wirusom herpes na unikanie odpowiedzi immunologicznej gospodarza stanowi ingerencja w prezentację peptydów antygenowych za pośrednictwem białka głównego układu zgodności tkankowej MHC. Mechanizm molekularny tej aktywności nie został do końca poznany. Wiadomo, że białko UL49.5 jest białkiem immunomodulującym wirusów herpes, w tym wirusa bydlęcego BHV-1 (ang. *Bovine herpesvirus 1*). Powoduje ono obniżenie liczby cząsteczek MHC klasy I na powierzchni komórek zakażonych wirusem, utrudniając w ten sposób ich rozpoznanie przez limfocyty T cytotoksyczne. Poza tym, blokuje aktywność transporterów TAP związanych z przetwarzaniem antygenów i translokacją peptydów antygenowych z cytoplazmy do retikulum endoplazmatycznego (ER), gdzie dochodzi do ich wiązania z cząsteczkami MHC klasy I. Dodatkową unikatową właściwością tego białka jest zdolność kierowania podjednostek TAP (TAP1 i TAP2) do degradacji w proteosomach. Białko UL49.5 występuje w formie monomeru lub w kompleksie z wirusową glikoproteiną M. Glikoproteina M (gM) jest to białko przebłonowe, ośmiokrotnie przechodzące przez błonę, które w komórce występuje w dwóch formach, w zależności od stopnia jego glikolizacji. Jest ono kodowane przez gen *UL10* herpeswirusów. gM ma właściwości immunomodulujące. Białko to występuje u większości wirusów herpes i bierze udział w licznych procesach podczas zakażenia wirusowego, w tym w rozprzestrzenianiu się wirusa między komórkami oraz składaniu

jego cząstek potomnych. Obydwa białka w kompleksie połączone są kowalencyjnie za pomocą mostka disiarczkowego, a ich funkcje zależą od ich współdziałania.

W świetle tych danych cel badań p. mgr Małgorzaty Graul nad mechanizmami molekularnego funkcjonowania kompleksu białek UL49.5 i gM uważam za ważny i uzasadniony. Realizacja zadań badawczych pozwoli bowiem nie tylko na lepsze poznanie molekularnego mechanizmu ich działania, ale poza aspektem poznawczym może mieć ważne znaczenie dla modyfikacji szczepionek przeciw badanemu wirusowi, czy opracowania nowych, bardziej skutecznych ich wersji. Przedmiotem badań Doktorantki był bydlęcy herpeswirus 1 (BHV-1), blisko spokrewniony z ludzkim wirusem ospy wietrznej i półpaśca, jednak nie zakażający komórek ludzkich, co było ważne dla bezpieczeństwa pracy. Ponadto, wirus ten łatwo namnaża się w komórkach. Większość badań przedstawionych w pracy p. mgr Małgorzata Graul prowadziła na komórkach wywodzących się z ludzkiego czerniaka – linia Mel JuSo (MJS).

Przystępując do realizacji celów badań, Doktorantka postanowiła określić model struktury na N-końcu cząsteczki białka UL49.5 oraz wytypować sekwencje aminokwasowe lub specyficzne motywy biorące przypuszczalnie udział w blokowaniu transportera TAP i odpowiedzialne za indukcję jego degradacji. Drugim aspektem badań p. mgr Małgorzaty Graul była analiza funkcjonalna kompleksu białek UL49.5 i gM BHV-1. Doktorantka postanowiła określić również motywy strukturalne w białku gM, odpowiedzialne za jego wiązanie z UL49.5, dojrzewanie i eksport z ER.

W celu zrozumienia mechanizmu działania białka UL49.5 oraz roli, jaką mogą pełnić różne jego motywy strukturalne, realizację wytyczonych celów badawczych Doktorantka rozpoczęła od przygotowania odpowiednich wariantów białka, zawierających zmienne aminokwasy w rejonie N-końca cząsteczki, w pozycji 30-32, w motywie 3ORRE32, występującym u większości herpeswirusów. Badania nad rolą tego motywu prowadzono wcześniej, jednak jego znaczenie w strukturze i funkcji białka nie było do końca jasne. W tym celu Doktorantka przygotowała odpowiednie konstrukty genowe zawierające sekwencje motywu, odpowiednio zmodyfikowane (kodujące białko z substytucjami poszczególnych reszt motywu, alaniną lub zawierające substytucję wszystkich reszt alaniną, wykorzystując do tego celu reakcje mutagenyzy miejscowo specyficznej).

Następny etap badań stanowiło pozyskanie stabilnych linii MJS, w których synteza białek zachodzi na stałym poziomie. Po wprowadzeniu przygotowanych konstruktyw do komórek, po określonym czasie hodowli, w ich lizatach p. mgr Małgorzata Graul analizowała obecność różnych wariantów białka UL49.5. Poziom ich stężenia różnił się. Najwięcej białka obserwowano w lizatach komórkowych z komórek z niezmienioną wersją genu *UL49.5*, natomiast mniej – w zawierających gen, w którym nastąpiła substytucja wszystkich trzech reszt motywu 3ORRE32, a w pozycji 30 występowała arginina. Spostrzeżenia te Doktorantka potwierdziła, syntetyzując białka w komórkach bydlęcych MDBK. Sprawdzając, czy różnice w poziomie białek mogą wynikać z ich obniżonej stabilności, p. mgr Małgorzata Graul zablokowała w komórkach je syntetyzujących funkcjonowanie proteasomów. Wynikiem tego był wzrost stężenia białek w lizatach w porównaniu z ich poziomem w komórkach kontrolnych. Sugerowało to, że badane warianty białka są mniej stabilne od formy dzikiej.

Następnie Doktorantka zbadała funkcjonowanie transportera TAP w obecności różnych wariantów białka UL49.5. Badanie to rozpoczęła od określenia ilości cząsteczek MHC klasy I w komórkach syntetyzujących poszczególne warianty białka UL49.5. Badania z wykorzystaniem wybarwionych znacznikami fluorescencyjnymi powierzchniowych cząsteczek MHC wykazały, że zawartość MHC I w komórkach syntetyzujących różne warianty białka

wynosiła średnio 0,88% wartości poziomu cząsteczek na powierzchni komórek kontrolnych traktowanych jako 100%. Wskazywało to, że różne warianty białka w nieznacznym stopniu obniżały aktywność funkcjonalną transportera TAP. Dodatkowym testem na funkcjonalność transportera TAP w obecności badanych wariantów białka UL45.9 była analiza stabilności podjednostek TAP1 i TAP2. Okazało się, że białka te (zarówno z substytucjami pojedynczych reszt alaniny, jak i w całym motywie 3ORRE32) nie miały wpływu na wzrost ilości podjednostek TAP w komórkach MJS, a zatem zachowały swoją zdolność do kierowania transportera TAP do degradacji.

Wyniki tych badań są odmienne od wcześniejszych danych literaturowych. Różnice te, zdaniem Doktorantki, mogą być wynikiem stosowania różnych metod badawczych. Wynik swoich badań p. mgr Małgorzata Graul potwierdziła konstruując mutanty wirusa BHV-1, zdolne do syntezy zmodyfikowanego białka w motywie RRE/AAA. W toku dalszych badań Doktorantka postanowiła zbadać: czy funkcjonowanie białka TAP zależy od struktury N-końcowej helisy w białku UL49.5, formowanej pomiędzy badanym motywem 3ORRE32 a resztami D23-G41. W tym celu przeprowadziła analizę struktury drugorzędowej syntetycznych peptydów zawierających sekwencję z N-Końca UL49.5 BHV-1 za pomocą NNM i dichroizmu kołowego. Wyniki tych badań potwierdziły udział motywu 3ORRE32 w utrzymywaniu tej struktury oraz wskazywały, że podstawienie motywu resztami alaniny nie powinno wpływać na zmianę struktury, natomiast może ją zaburzać substytucja glicyną.

W celu sprawdzenia tej sugestii, Doktorantka przygotowała odpowiednie konstrukty zawierające w motywie RRE reszty glicyny. Badania nowych wersji białka wskazywały, że struktura helikalna w N-końcu cząsteczki nie jest niezbędna dla funkcjonowania białka, a białko – nawet ze zmienioną strukturą regionu w tej domenie – może hamować działanie TAP. Modyfikacje te mogły jednak obniżyć stabilność białka, natomiast nie wpływały znacząco na wzrost stabilności transportera TAP w porównaniu z jego formą niezmienioną UL49.5. Wyniki tych badań zakwestionowały jednak znaczenie badanego motywu białka 3ORRE32 dla jego funkcji immunomodulacyjnej. Skłoniło to Doktorantkę do dalszej analizy struktury białka UL49.5. Uwagę p. mgr Małgorzaty Graul zwróciły reszty aminokwasowe argininy w pozycjach 30,31, które, jak sądziła, mogą potencjalnie oddziaływać z resztami kwasu asparaginowego w pozycji 27 oraz resztą kwasu asparaginowego w pozycji 36, która może oddziaływać z resztą argininy w pozycji 45. Pozycje tych aminokwasów są zakonserwowane w białkach różnych herpeswirusów. Z tego względu za pomocą mutagenyzy miejscowo-specyficznej Doktorantka otrzymała odpowiednie konstrukty pozwalające na syntezę białek, które w tych pozycjach miały zmieniony aminokwas – na aminokwas obdarzony innym ładunkiem. Pierwszy wariant białka miał substytucję reszt argininy R30 i R31 resztą asparagianu, natomiast drugi zawierał substytucję lizyny asparagianem. Tak zmienione warianty białka były syntetyzowane w komórkach MSJ na takim samym poziomie, jak jego forma dzika. Zaobserwowano natomiast wzrost stabilności podjednostek transportera TAP w obecności badanych wariantów białka UL49.5, które były niezdolne do ich degradacji. Zmiana ładunku wybranych reszt aminokwasowych w badanej domenie nie spowodowała znaczących zmian w ilości cząsteczek MHC klasy I na powierzchni komórek w porównaniu z komórkami kontrolnymi.

Poszukując innych motywów strukturalnych, w których zmiany mogą zaburzać funkcjonowanie UL49.5, p. mgr Małgorzata Graul postanowiła sprawdzić, jaki wpływ na funkcjonowanie białka jako inhibitora TAP mają zakonserwowane reszty proliny w pozycjach P48, P52 i P53. W tym celu stworzyła odpowiednie konstrukty genowe, które pozwoliły na syntezę białek zawierających pojedynczą substytucję proliny alaniną, lub dwie albo trzy

reszty proliny zastąpiono alaniną. Owe warianty białka wykazywały spadek aktywności, który korelował z liczbą podstawionych miejsc proliny alaniną. Wariant UL49.5, z trzema podstawieniami alaniny, wykazywał aktywność względem TAP, porównywalną z wariantem białka UL49.5 $\Delta tail$ o najniższej aktywności, w porównaniu z jego formą dziką. Podsumowując wyniki tych badań, Doktorantka stwierdziła, że może to być wynik roli, jaką reszty proliny pełnią w formowaniu zgięcia typu beta w nieuporządkowanym rejonie białka, znajdującym się w niewielkiej odległości od błony retikulum endoplazmatycznego.

Efekt ten był jeszcze bardziej widoczny, kiedy wprowadzono podwójną substytucję dwóch reszt proliny w pozycjach 52 oraz 53 glicyną i resztę glutaminy w pozycji 54. Wariant taki wykazywał ponadto najwyższe zdolności do hamowania MHC w porównaniu z wcześniej opisanymi. Badane warianty białka UL49.5 w różnym stopniu traciły także zdolność do kierowania podjednostek TAP do degradacji. W celu sprawdzenia, jak zmienione warianty białka funkcjonują podczas zakażenia wirusowego p. mgr Małgorzata Graul skonstruowała odpowiednie mutanty BHV-1, którymi zakażała komórki permissywne, a następnie analizowała w nich poziom ekspresji różnych wariantów białka UL49.5. Wariant białka UL49.5 PPQ/GGG był syntetyzowany w ilościach porównywalnych z UL49.5 formą dziką (wt), natomiast w niewielkiej ilości syntetyzowany był wariant UL49.5 RRE/AAA. Substytucja glicyną resztą proliny w N-końcowej domenie białka obniżała zdolność UL49.5 do blokowania TAP, co potwierdzało wyniki wcześniejszych badań na liniach stabilnych.

Reasumując, wariant białka UL49.5 PPQ/GGG wykazywał najniższą aktywność w porównaniu z pozostałymi wariantami białka UL49.5, był niezdolny do degradowania podjednostek transportera TAP oraz powodował obniżenie ilości cząsteczek MHC I do około 60% ich naturalnej zawartości na powierzchni komórek MJS. Jednakże, wariant białka UL49.5 PPQ/GGG był zdolny do współdziałania z białkiem gM i wydajnie promował jego dojrzewanie.

Badania struktury białka UL49.5 przeprowadzone w Katedrze Chemii Biomedycznej, jak również jego wariantów alaninowych wykazywały zmiany strukturalne w domenie cytoplazmatycznej, w rejonie C-końcowej cząsteczki. Wyniki tych badań wskazują zatem, że zmiany w sekwencji kodującej na N-końcu białka UL49.5 wpływają na zmiany w konformacji całej cząsteczki. Szczególną rolę odgrywają w tym zmiany w motywie 51EPPQ54, zaangażowane w tworzenie beta zgięcia w cząsteczce, zlokalizowanego w pobliżu błony, które wpływa na konformację całej cząsteczki oraz obniża jej funkcjonowanie jako inhibitora transportera TAP.

W pracy Doktorantka przedstawiła także wyniki badań związane z oddziaływaniem białka UL49.5 z białkiem opiekuńczym BiP. BiP wspomaga zwijanie się cząsteczek białek oraz bierze udział w degradacji białek nieprawidłowo zwiniętych w ER. Wyniki badań p. mgr Małgorzaty Graul wykluczyły białko BiP jako komórkowy składnik ERAD, wykorzystywany przez UL49.5 do indukowania degradacji TAP.

UL49.5 wirusa BHV-1 współdziała z wirusowym białkiem gM. Formowanie kompleksu obu białek prowadzi do zahamowania aktywności UL49.5. Z tego powodu białko gM jest uważane za regulatora zdolności immunomodulujących UL49.5. Doktorantka postanowiła zbadać wzajemne ich oddziaływania. W tym celu przygotowała zmutowane wirusy BHV-1 charakteryzującego się brakiem ekspresji UL49.5 oraz wirusa pozbawionego genu *UL10* kodującego glikoprotein M(gM), jak również mutantą zawierającego gen *UL10*, którego produktem było białko skrócone o 71 reszt aminokwasów. Kinetyka namnażania się tych wirusów była podobna jak wirusa dzikiego. W komórkach MDBK zakażanych dziką formą wirusa obecne były dwie formy białka gM, różniące się resztami cukrowców. Pani mgr Małgorzata

Graul wykazała, że do dojrzewania tego białka potrzebne jest białko UL49.5. Białko gM tylko w obecności białka UL49.5 w komórce lokalizuje się w przestrzeni w pobliżu jądra komórkowego oraz w sieci trans aparatu Golgiego. Przedstawione przez Doktorantkę wyniki wskazują, że współdziałanie obu białek jest niezbędne do dojrzewania gM, jak również odpowiedniej lokalizacji w komórce. W toku dalszych badań p. mgr Małgorzata Graul wykazała, że rejon z C-końca cząsteczki, stanowiący domenę cytoplazmatyczną białka, nie jest potrzebny białku do uwalniania kompleksu z endoplazmatycznego retikulum i transportu do aparatu Golgiego.

Dalsze badania kompleksu UL49.5 : gM wykazały, że domena cytoplazmatyczna gM bierze także udział w transporcie tego kompleksu w komórce.

Wyniki wcześniejszych badań wskazywały, że funkcje białka UL49.5 zależą od jego zakotwiczenia w błonie. Wpływało to na stabilizację białka, jak również interakcje z TAP. W celu wyjaśnienia tej kwestii Doktorantka przygotowała odpowiednie konstrukty zawierające sekwencje kodujące rejon N-końcowy białka wirusa BVH-1 oraz domenę przezbłonową kodującą białko UL49.5 wirusa ospy lub półpaśca, pozwalających na syntezę chimerycznych wariantów białek wraz z białkiem gM w komórkach linii stabilnych. Wyniki dalszych badań wykazały, że dojrzewanie białka gM było mniej efektywne w obecności białka UL49.5 z zamienioną domeną transbłonową. Wskazuje to na ważną rolę tej domeny w efektywnym formowaniu i dojrzewaniu kompleksu. Inne badania Doktorantki, z wykorzystaniem chimerycznych białek, potwierdziły wcześniejsze obserwacje, że w formowaniu badanego kompleksu białek potrzebna jest N-domena i domena przezbłonowa białka UL49.5. Kompleksy obu białek są także formowane przy braku mostka disiarczkowego, tworzonego pomiędzy cysteiną zlokalizowaną w pozycji 45 łańcucha polipeptydowego gM a resztą 42 cysteiny w N-końcowej domenie białka UL49.5. Jednakże, w obecności tego wiązania wydajność dojrzewania kompleksu jest wyższa. Większej roli nie odgrywają także wcześniej analizowane reszty z N-końca cząsteczki gM.

Kompleks obu białek lokalizował się w komórce z markerem TGN. Zdaniem Doktorantki, dane te wskazują, że w formowanie tego kompleksu mogą być zaangażowane inne niekowalencyjne oddziaływania. Analizując sekwencję tych białek, Doktorantka postanowiła sprawdzić, jaki wpływ na powstawanie i dojrzewanie kompleksu mają motywy GxxxG pojedyncze oraz tworzące motywy zamka leucynowego, występujące w rejonach przezbłonowych obu białek. Synteza białek ze zmienionymi aminokwasami w tych miejscach wykazała, że obecność motywu GxxxG jest niezbędna podczas dojrzewania gM. Następnie, zmiany w białku UL49.5 nie miały wpływu na stabilność białka w komórkach w obecności gM. Nie zmieniło to także dojrzewanie gM w komórkach syntetyzujących obydwa białka. Na wydajność powstawania kompleksu wpływał jednak motyw zamka glicynowego piątego rejonu przezbłonowego gM, który jest konieczny dla prawidłowego wiązania UL49.5, dojrzewania kompleksu oraz uwolnienia kompleksu z ER.

Z kolei, zamek glicynowy siódmego regionu przezbłonowego wpływa na efektywność dojrzewania kompleksu UL49.5/gM. Pani mgr Małgorzata Graul zbadała również, jakie znaczenie ma motyw GxxxG obecny w piątej domenie przezbłonowej na zdolności gM do regulacji funkcjonowania UL49.5 jako inhibitora TAP. Badane przez Doktorantkę warianty gM, zawierające mutacje w obrębie tego motywu, nie hamowały inhibitorowej funkcji UL49.5.

Przedstawiając kolejne etapy badań Doktorantki, pragnę podkreślić ogrom włożonej pracy w celu określenia znaczenia poszczególnych domen w białku UL49.6 i gM wirusa BHV 1 oraz ich roli w blokowaniu transportera TAP. Starannie przez p. mgr Małgorza-

tę Graul przemyślane i zaplanowane doświadczenia, jak również konsekwentnie realizowane zaowocowały licznymi wynikami, z których za najważniejsze uważam:

- zidentyfikowanie motywu PPQ niezbędnego do wydajnego blokowania transportera TAP oraz wykazanie jego udziału w formowaniu beta zgięcia w rejonie N-końca cząsteczki białka UL49.5,
- opisanie wpływu tego rejonu na zmianę struktury cząsteczki białka UL49.5,
- wykazanie, że reszty aminokwasowe obdarzone ładunkiem występujące na N-końcu cząsteczki UL49.5 są wymagane do indukowania degradacji transportera TAP,
- opisanie znaczenia domen przez błonowych gM i UL49.5 do funkcjonowania białek,
- opisanie roli motywu zamka glicynowego w białku gM w formowaniu kompleksu gM z UL49.5.

Reasumując, cel badań postawiony na wstępie pracy został przez p. mgr Małgorzatę Graul w pełni zrealizowany.

Doktorantka wypełniając wytyczone cele badawcze, wykazała się doskonałą znajomością i umiejętnościami stosowania technik inżynierii genetycznej, klonowania, mutagenyzy ukierunkowanej, rekombinacji DNA, technik PCR, technik mikroskopowych, technik immunologicznych analizy restrykcyjnej DNA, jak i hodowli komórkowych. Szeroki wachlarz technik stosowanych przez p. mgr Małgorzatę Graul jest imponujący. Były one bardzo starannie dobrane i adekwatne do proponowanych badań. Wszystkie etapy doświadczeń zostały dokładnie opisane w poszczególnych podrozdziałach i udokumentowane na odpowiednich fotografiach oraz rycinach, co przy ogromnej ilości danych znacznie ułatwia lekturę pracy. Wyniki doświadczeń mgr Małgorzata Graul starannie dyskutuje z danymi literaturowymi. Praca napisana jest poprawnie i cechuje ją bardzo staranna szata graficzna.

Pragnę jednak zwrócić uwagę Doktorantce na drobne uchybienia, które dostrzegłam w pracy, a dotyczą przede wszystkim niektórych określeń czy opisów pod rycinami, jak np.: bujanie żelu, ogon cytoplazmatyczny, upośledzone białka, N-terminalne domeny, czy opisów pod fotografiami np: Rys. 42 – Analiza dojrzewania gM w komórkach MDBK infekowanych mutantami BHV-1. W mojej ocenie, jest to obraz rozdziału białek w żelu SDS-PAGE identyfikowanych za pomocą techniki Western blotting z użyciem swoistego przeciwciała przeciw-gM. Inny przykład: Rys. 34 – Produkcja wariantów UL49.5 w infekowanych komórkach MJS. Uważam, że jest to obraz rozdziału białek z lizatów komórkowych, w których syntetyzowane były różne warianty białka UL49.5 identyfikowane za pomocą techniki WB. Uwagi te nie wpływają jednak na moją ocenę merytoryczną pracy, którą oceniam bardzo wysoko.

Przedstawiona mi do oceny praca ma układ typowy dla tego typu rozpraw. Część doświadczalną poprzedza Wstęp, w którym Doktorantka wprowadza czytelnika w zagadnienia, jakie zamierza badać. Moje szczególne zainteresowanie wzbudził podrozdział poświęcony transportowi wewnątrz komórki. Zawarte w nim zostały ważne dane, oparte na najnowszej literaturze przedmiotu, mało dostępne w polskim piśmiennictwie. Zachęcałabym Doktorantkę do przedstawienia tej części rozprawy w formie pracy przeglądowej.

Część doświadczalną pracy kończy Dyskusja, świadcząca o doskonałej znajomości przez Doktorantkę badanych zagadnień. Wyniki wszystkich badań p. mgr Małgorzata Graul dyskutuje z danymi z piśmiennictwa przedmiotu, zestawionymi w rozdziale Literatura (184 pozycje literaturowe).

W mojej ocenie, praca doktorska Pani mgr Małgorzaty Graul spełnia wszystkie kryteria określone w Ustawie MNiSW z 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym (DzU nr 204). Z powyższych względów zwracam się zatem do Wysokiej Rady Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani mgr Małgorzaty Graul do dalszych etapów przewodu doktorskiego i nadania Jej stopnia naukowego doktora nauk biologicznych w dyscyplinie biochemia.

Równocześnie, mając na uwadze wysoką wartość merytoryczną rozprawy oraz jej znaczenie aplikacyjne, zwracam się do Wysokiej Rady o wyróżnienie ocenianej pracy stosowną nagrodą. Wyniki badań Doktorantki wnoszą nowe dane do biologii wirusów herpes i lepszego zrozumienia mechanizmów molekularnych latencji oraz mogą być przydatne dla opracowywania nowych szczepionek czy leków przeciwwirusowych.

Na uwagę zasługuje fakt, że wiele wyników badań Doktorantki opublikowano w czasopismach przedmiotu o szerokim zasięgu międzynarodowym, jak np.: BBA-Biomembranes (w 2019 roku), czy Journal of General Virology (w 2019 roku), w których Pani mgr Małgorzata Graul jest odpowiednio drugim i pierwszym autorem.

Prof. dr hab. Anna Goździcka-Józefiak
