



**Prof. dr hab. n. med. Jarosław Pinkas**  
**Dziekan Szkoły Zdrowia Publicznego**  
**Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego**

Warszawa, 15.04.2023 r.

## Ocena

Rozprawy doktorskiej lek. **Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej** pt. *„Wpływ wybranych stanów chorobowych na przebieg zakażenia SARS-CoV-2 oraz dynamika powstawania przeciwciał chroniących przed zakażeniem”*.

Promotor: Prof. dr hab. Krystyna Dąbrowska

Promotor Pomocniczy: Dr n. med. Urszula Grata-Borkowska

### 1. Wprowadzenie oraz ocena zasadności podjęcia tematu badawczego

Zidentyfikowany pod koniec 2019 r. koronawirus SARS-CoV-2, będący czynnikiem etiologicznym COVID-19, dorowadził do rozwoju największej pandemii obserwowanej w XXI wieku. Wybuch pandemii COVID-19. W ciągu trzech lat od wybuchu pandemii COVID-19, na całym świecie odnotowano ponad 686 mln przypadków zachorowań na COVID-19 i ponad 6,8 mln zgonów z powodu COVID-19. Metody ograniczania transmisji zakażeń SARS-CoV-2 różniły się na poszczególnych etapach przebiegu pandemii. W pierwszych miesiącach podstawę działań przeciwepidemicznych stanowiły interwencje legislacyjne, nakazy i zakazy mające na celu ograniczenie liczby kontaktów interpersonalnych, a tym samym ograniczenie ryzyka transmisji zakażeń. W kolejnych miesiącach działania przeciwepidemiczne koncentrowały się wokół promocji szczepień przeciw COVID-19. Z uwagi na ograniczoną liczbę danych na temat przebiegu COVID-19, w tym odpowiedzi układu immunologicznego wytwarzanej po kontakcie z koronawirusem SARS-CoV-2, naukowcy na całym świecie inicjowali liczne badania naukowe mające dostarczyć odpowiedzi na pilne i aktualne pytania dotyczące COVID-19. Kinetyka odpowiedzi przeciwciał po infekcji SARS-CoV-2 stanowiła jedno z kluczowych pytań, zarówno z perspektywy medycyny klinicznej, jak i zdrowia publicznego. Czas utrzymywania się przeciwciał po infekcji SARS-CoV-2, determinuje m.in. zasadność kwarantannowania osób z kontaktu z przypadkiem COVID-19. Wraz z uruchomieniem w styczniu 2021 r. Narodowego Programu Szczepień przeciw COVID-19, jednym z istotniejszych pytań był czas utrzymywania się przeciwciał po szczepieniu przeciw COVID-19. Ponadto, istniało niewiele publikacji naukowych na temat czasu szczepienia ozdrowieńców, jak również czasu utrzymywania się odpowiedzi



immunologicznej po poszczególnych dawkach szczepionki przeciw COVID-19.

Z uwagi na fakt, iż pandemia COVID-19 stanowiła duże wyzwanie zdrowotne, społeczne i gospodarcze, środowisko akademickie na całym świecie podejmowało starania, mające na celu dostarczenie wiarygodnych danych naukowych na temat koronawirusa SARS-CoV-2 i przebiegu COVID-19. Pandemia udowodniła również jak wysokie znaczenie dla podejmowania działań i interwencji zdrowia publicznego mają dane naukowe, dotyczące populacji zamieszkującej na terenie danego kraju. Postępowanie zgodnie z zasadami evidence-based public health wymaga dobrej jakości wiarygodnych danych naukowych.

Poznanie dynamiki powstawania przeciwciał anty-SARS-CoV-2 stanowi ważny element planowania działań przeciwepidemicznych i rozwoju rekomendacji. Podjęta przez lek. Alinę Szewczyk-Dąbrowską tematyka rozprawy doktorskiej jest istotna i niezwykle aktualna. Krajowe dane dotyczące rozwoju odpowiedzi immunologicznej przeciw SARS-CoV-2 oraz identyfikacja czynników wpływających na przebieg COVID-19 znajdują istotne praktyczne zastosowanie, zarówno z perspektywy medycyny klinicznej jak i zdrowia publicznego. Co istotne, dane do analizy Doktorantka pozyskała w trakcie pandemii COVID-19, co stanowi istotną wartość poznawczą i świadczy o dużych zdolnościach organizacyjnych Doktorantki, które umożliwiły gromadzenie materiału badawczego w tak trudnym czasie.

## **2. Ocena struktury rozprawy doktorskiej**

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska przygotowana została na podstawie cyklu 3 publikacji (3 prace oryginalne), opublikowanych w języku angielskim w recenzowanych czasopismach naukowych. Sumaryczna wartość wskaźnika Impact Factor cyklu publikacji wynosi 13,713 oraz 380 punktów MEiN. We wszystkich trzech pracach Doktorantka jest pierwszym autorem. Jak wynika z dołączonych do rozprawy doktorskiej oświadczeń współautorów, Doktorantka jest wiodącym autorem we wszystkich publikacjach wchodzących w skład cyklu. Według załączonych oświadczeń, Doktorantka aktywnie uczestniczyła m.in. w opracowaniu koncepcji badań, opracowaniu założeń merytorycznych i koncepcji badań, gromadzeniu materiału badawczego, analizie danych, interpretacji wyników, gromadzeniu piśmiennictwa naukowego, przygotowaniu oraz zredagowaniu manuskryptów, a także przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów poszczególnych publikacji. Należy podkreślić, że publikacje stanowiące rozprawę doktorską ukazały się w renomowanych czasopismach naukowych, o wysokim wskaźniku Impact Factor.



Publikacje stanowiące rozprawę doktorską:

- 1) Szewczyk-Dąbrowska A, Budziar W, Baniecki K, Pikies A, Harhala M, Jędruchniewicz N, Kaźmierczak Z, Gembara K, Klimek T, Witkiewicz W, Nahorecki A, Barczyk K, Grata-Borkowska U, Dąbrowska K. Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients and at the population level. PLoS One. 2022;17(9):e0274095. doi: 10.1371/journal.pone.0274095. IF=3,752; MEiN=100
- 2) Szewczyk-Dąbrowska A, Budziar W, Harhala M, Baniecki K, Pikies A, Jędruchniewicz N, Kaźmierczak Z, Gembara K, Klimek T, Witkiewicz W, Nahorecki A, Barczyk K, Kłak M, Grata-Borkowska U, Dąbrowska K. Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to Borrelia spp. Sci Rep. 2022;12(1):15944. doi: 10.1038/s41598-022-20202-x. IF=4,997; MEiN=140
- 3) Szewczyk-Dąbrowska A, Banasik M, Dąbrowska K, Kujawa K, Bombala W, Sebastian A, Matera-Witkiewicz A, Krupińska M, Grata-Borkowska U, Sokołowski J, Kiliś-Pstrusińska K, Adamik B, Doroszko A, Kaliszewski K, Pomorski M, Protasiewicz M, Jankowska EA, Madziarska K. Assessment of Clinical Indicators Registered on Admission to the Hospital Related to Mortality Risk in Cancer Patients with COVID-19. J Clin Med. 2023;12(3):878. doi: 10.3390/jcm12030878. IF=4,964; MEiN=140

Praca liczy łącznie 120 stron (wraz z obszernymi załącznikami). Rozprawa doktorska została przygotowana w sposób typowy dla rozpraw doktorskich bazujących na cyklu publikacji i zawiera wprowadzenie, cel badań, materiał i metody, omówienie wyników i wnioski. Omówienie rozprawy doktorskiej obejmuje jedynie 15 stron komputerowego maszynopisu, niemniej jednak publikacje stanowiące integralną część rozprawy doktorskiej ((rozdziały 3-5) pozwalają na szczegółowe zapoznanie się z osiągnięciem naukowym Doktorantki i tworzą logicznie powiązaną całość. Ponadto, do zasadniczej części rozprawy doktorskiej załączone zostały: opinia Komisji Bioetycznej, oświadczenia współautorów oraz życiorys naukowy Doktorantki.

### 3. Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej

Tytuł pracy doktorskiej odpowiada treści publikacji stanowiących rozprawę doktorską. Głównym celem badań sformułowanym przez Doktorantkę była analiza przeciwciał skierowanych przeciwko SARS-CoV-2 wytworzonych w wyniku infekcji tym wirusem lub szczepienia oraz analiza przebiegu choroby COVID-19 w zależności od określonych stanów chorobowych. Cel główny został sformułowany prawidłowo i odpowiada treści rozprawy doktorskiej. Cele szczegółowe były zgodne z celami publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej.

Zastosowane przez Doktorantkę metody badawcze opierały się w dominującej



części na badaniach laboratoryjnych i były zgodne z obowiązującym standardem postępowania w tego typu badaniach. Na potrzeby prowadzonych badań Doktorantka uzyskała zgodę właściwej Komisji Bioetycznej. Szczegółową metodologię zastosowaną na potrzeby realizacji poszczególnych etapów pracy doktorskiej i opracowania publikacji, przedstawiono w pełnych tekstach prac składających się na rozprawę doktorską.

Analizy statystyczne Doktorantka przeprowadziła za pomocą programów GraphPad Prism, TIBCO Software Inc. (2017), oraz Statistica wersja 13.

W pierwszej publikacji Doktorantka dokonała oceny dynamiki zmian poziomu przeciwciał specyficznych do SARS-CoV-2 w okresie 7 miesięcy u wybranej grupy pacjentów biorących udział w przesiewowym badaniu populacji Dolnego Śląska. W badaniu uwzględniony został wcześniej zidentyfikowany kontakt z wirusem i status szczepienia przeciw COVID-19. Porównano zmiany poziomu przeciwciał w czasie, uwzględniając decyzję o przyjęciu szczepień przeciwko SARS-CoV-2. Ponadto, dokonano oceny i porównania kinetyki przeciwciał u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 w zależności od ciężkości przebiegu choroby. Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka stwierdziła, że specyficzne przeciwciała anty-SARS-CoV-2, które rozwinęły się po infekcji nie mogą być uznane za istotny czynnik odporności populacyjnej 7 miesięcy później, a czynnikiem zapewniającym dobry poziom odporności populacji na COVID-19 są szczepienia. Ponadto, na podstawie uzyskanych wyników, Doktorantka stwierdziła, że najwyższy poziom ochrony osiągnięto w grupie rekonwalescentów, którzy przyjęli pełny cykl szczepień przeciw COVID-19.

W drugiej publikacji Doktorantka dokonała oceny ewentualnego związku między występowaniem podwyższonych poziomów przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi*, a przebiegiem COVID-19 w trzech różnych grupach pacjentów. Uzyskane wyniki wykazały, że pacjenci z ciężkim przebiegiem COVID-19 wykazywali wyższe poziomy przeciwciał przeciwko wybranym antygenom *Borrelia* zarówno w porównaniu do dwóch pozostałych grup jak i do grupy osób niezakażonych. Dodatkowo pacjenci z ciężkim przebiegiem COVID-19 wykazywali również znacznie wyższe poziomy IgG swoistych dla antygenów *Anaplasma*, podczas gdy *Anaplasma* jest często przenoszona razem z *Borrelia* przez kleszcze. Na podstawie uzyskanych wyników, Doktorantka wyciągnęła wnioski, w których stwierdziła, że mogą istnieć powiązania między obecnością przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* a cięższym przebiegiem choroby COVID-19, a badania przesiewowe w kierunku przeciwciał skierowanych przeciwko *Borrelia* mogą przyczynić się do dokładnej oceny zagrożenia koniecznością hospitalizacji pacjentów zakażonych SARS-CoV-2.



W trzeciej publikacji Doktorantka analizowała wpływ poszczególnych danych diagnostycznych i symptomów rejestrowanych przy przyjęciu do szpitala z powodu COVID-19 na ryzyko zgonu wśród pacjentów onkologicznych. Analiza ta, obejmowała również identyfikację czynników, których rejestracja i monitorowanie może być konieczne w opiece nad grupą chorych onkologicznych. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki wykazały, że czynnikami złego rokowania zarejestrowani w momencie przyjęcia do szpitala w grupie pacjentów onkologicznych hospitalizowanych z powodu COVID-19 są: płeć męska, przerzuty w chorobie nowotworowej, świsty/rzężenia drobnobańkowe, zaburzenia świadomości (senność/splątanie), a także mała liczba białych krwinek i wysoka liczba neutrofilii zarejestrowanych przy przyjęciu.

W publikacjach stanowiących rozprawę doktorską wyniki zostały przedstawione w postaci czytelnych tabel i rycin, a piśmiennictwo dobrano w sposób staranny. Artykuły naukowe stanowiące rozprawę doktorską zostały uprzednio zweryfikowane przez recenzentów w poszczególnych czasopismach naukowych.

#### **4. Uwagi**

Publikacje stanowiące rozprawę doktorską przygotowano w sposób staranny, a całość cyklu w pełni odpowiada celowi pracy. Z obowiązku recenzenta pozwalam sobie wskazać, kilku drobnych uwag, które nie wpływają znacząco na wartość merytoryczną pracy, ale które mogłyby przyczynić się do większego wyeksponowania wartości merytorycznej pracy:

- omówienie rozprawy doktorskiej obejmuje jedynie 15 stron komputerowego maszynopisu i koncentruje się wokół omówienia wyników poszczególnych publikacji. Rozprawa doktorska niesie za sobą szereg implikacji praktycznych, które mogłyby zostać omówione w dyskusji lub w formie osobnego podrozdziału;

- w pracy obecne są drobne nieliczne błędy edycyjne i stylistyczne, które nie wpływają na jej wartość merytoryczną;

- referencje powinny być wyodrębnione jako osobna część pracy, uwzględniona w spisie treści rozprawy doktorskiej.

#### **5. Podsumowanie i wniosek końcowy**

W podsumowaniu należy podkreślić, że uzyskane przez Doktorantkę wyniki znajdują istotne praktyczne zastosowanie, badania zrealizowano w trudnym i wymagającym czasie pandemii COVID-19, a wyciągnięte przez Doktorantkę wnioski przyczyniają się do zwiększania stanu wiedzy na temat przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 i dynamiki powstawania przeciwciał chroniących przed zakażeniem. i mogą znacząco przyczynić się do ograniczenia częstości występowania zakażeń szpitalnych w Polsce.



Stwierdzam, że przedstawiona przez lek. Alinę Szewczyk-Dąbrowską rozprawa doktorska „*Wpływ wybranych stanów chorobowych na przebieg zakażenia SARS-CoV-2 oraz dynamika powstawania przeciwciał chroniących przed zakażeniem*” stanowi oryginalny i samodzielny dorobek Doktorantki. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Art. 187 ust. 1-4 *Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z powyższym, zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląski we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lek. Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dyrektor Szkoły Zdrowia Publicznego – Dziekan  
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

*prof. dr hab. n. med. Jarosław Hinkas*