



2 W 9

WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY  
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

**Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym**  
Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 63 A

02-10-2023

Warszawa, 15 września 2023 r.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
Przewodniczący

prof. dr hab. Agnieszka Halon

**Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Elżbiety Kalicińskiej osiągnięcia naukowego pt. „Wieloczynnikowa analiza immunologicznej odpowiedzi komórkowej i zapalnej w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 ze szczególnym uwzględnieniem chorych z nowotworami układu krwiotwórczego”**

wykonanej na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Podstawa recenzji: Uchwała Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 920/VI/2023 z dnia 15.06.2023 r.

#### Uwagi wstępne

Wymogi prawne nadania tytułu doktora habilitowanego nauk medycznych, wynikające z Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*, które obowiązują dla habilitacji można podzielić na formalne i merytoryczne. Zadaniem recenzenta jest ocena czy osiągnięcia naukowe osoby ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego odpowiadają wymaganiom określonym w art. 219 ust. 1 pkt 2 i 3 to jest czy Habilitantka posiada w dorobku osiągnięcia naukowe, stanowiące **znacznym wkład w rozwój określonej dyscypliny**, w tym co najmniej:

- a) 1 monografię naukową wydaną przez wydawnictwo, które w roku opublikowania monografii w ostatecznej formie było ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. a,

lub

- b) 1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowym lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były

ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. B (...).

Jak też wykazuje się **istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej** (art. 219 ust. 1 pkt 3).

Niniejszym stwierdzam, że dr n. med. Elżbieta Kalicińska spełnia wymienione kryteria. Podstawą mojej oceny była lektura cyklu powiązanych tematycznie publikacji naukowych tworzących osiągnięcie naukowe, analiza dorobku naukowego Kandydatki, jak też posiadana wiedza oraz doświadczenie wynikające z zaangażowania naukowego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Jednocześnie deklaruję brak konfliktu interesów oraz bezstronność opinii zawartych w przedstawionej recenzji.

Poniżej przedstawiam szczegółowe uzasadnienie.

#### **Wartość poznawcza osiągnięcia naukowego**

Habilitantka w swoim cyklu powiązanych tematycznie prac zajęła się problemem odpowiedzi zapalnej na zakażenie wirusem SARS-CoV-2, odpowiedzialnym za ostatnią pandemię COVID-19.

Osiągnięcie składa się z 4 publikacji anglojęzycznych, ujmujących w sposób spójny i wzajemnie uzupełniający się wspomniane zagadnienie naukowe, co pozwala traktować je jako jedno osiągnięcie. Wszystkie publikacje mają charakter prac oryginalnych. Habilitantka jest pierwszym autorem wszystkich czterech recenzowanych publikacji.

W publikacji oryginalnej nr 1. Kalicińska Elżbieta, Szymczak Donata, Andrasiak Iga, Bogucka-Fedorczuk Aleksandra, Zińczuk Aleksander, Szymański Wojciech, Biernat Monika, Rymko Marcin, Semeńczuk Grażyna, Jabłonowska Paula, Rybka Justyna, Simon Krzysztof, Wróbel Tomasz. *Lymphocyte subsets in haematological patients with COVID-19: Multicentre prospective study*” przedstawiono wyniki analizy profilu immunologicznego pacjentów z COVID-19 chorujących na nowotwory hematologiczne, z oceną zmian subpopulacji limfocytów w trakcie zakażenia SARS-CoV-2 oraz identyfikacją różnic między pacjentami hematologicznymi i niehematologicznymi. Habilitantka przeprowadziła badania obserwacyjne i wykryła wyraźne zaburzenia regulacji układu

odpornościowego w postaci zmniejszonej liczby komórek T i NK u pacjentów z chorobami hematologicznymi w trakcie COVID-19. Pacjenci z nowotworami hematologicznymi cechują się wzrostem aktywowanych limfocytów T (CD3+HLA-DR+ i CD3+CD8+HLA-DR+) we wczesnych stadiach zakażenia SARS-CoV-2, z towarzyszącym zmniejszeniem stosunku CD4/CD8, podobnie jak pacjenci zakażeni HIV. Jak Habilitantka wskazała w autoreferacie niewiele jeszcze wiadomo na temat zaburzeń regulacji układu odpornościowego, zwłaszcza w aspekcie profilu limfocytów, u pacjentów z nowotworami hematologicznymi w przebiegu COVID-19. Ze względu na terapie ukierunkowane na limfocyty B, w tym celowane anty-CD20, u pacjentów hematologicznych z COVID-19 istotne klinicznie i rokowniczo wydają się zmiany populacji limfocytów T i komórek NK. Habilitantka wykazała, że badaną grupę pacjentów z nowotworami hematologicznymi cechuje upośledzona odporność nabyta, w postaci limfopenii T, a w szczególności obniżenia liczby komórek T CD4+ oraz zmniejszenie liczby komórek NK. Wskaźniki te można potencjalnie wykorzystać do oceny rokowania w trakcie zakażenia SARS-CoV-2. Biorąc pod uwagę nowy problem zdrowotny jakim jest COVID-19, były to dane oryginalne.

Praca ukazała się w recenzowanym czasopiśmie *Transl Oncol.* 2021 Jan;14(1):100943. wydawnictwa Elsevier, posiadającym w dniu składania wniosku współczynnik wpływu 4,803 i 100 pkt MNiSW.

Udział Habilitantki polegał na zainicjowaniu i zaprojektowaniu badania oraz nadzorowania ich przebiegu. Habilitantka zaangażowała w udział w badaniu kilka innych ośrodków, opracowała metodologię badania, stworzyła bazę danych, przeanalizowała i zinterpretowała zebrane dane, zgromadziła tematyczne publikacje, napisała manuskrypt i przeprowadziła dyskusję z recenzentami. Według bazy Scopus artykuł był 13 razy cytowany.

W publikacji oryginalnej nr 2. Kalicińska Elżbieta, Szymczak Donata, Zińczuk Aleksander, Adamik Barbara, Smiechowicz Jakub, Skalec Tomasz, Nowicka-Suszko Danuta, Biernat Monika, Bogucka-Fedorczuk Aleksandra, Rybka Justyna, Martuszewski Adrian, Gozdzik Waldemar, Simon Krzysztof, Wróbel Tomasz. *Immunosuppression as a Hallmark of Critical COVID-19: Prospective Study*”, której habilitantka jest pierwszym autorem, przedstawiono wyniki prospektywnego, obserwacyjnego badania prowadzonego w okresie styczeń- marzec 2022 r. Celem badania była analiza zaburzeń

immunologicznych u chorych hematologicznych z krytycznie ciężkim przebiegiem zakażenia SARS-CoV-2, ponieważ dane dotyczące czynników wpływających na krytyczny przebieg COVID-19 były niewystarczające. Przede wszystkim nie ustalono do tej pory, czy niepomyślny przebieg zakażenia SARS-CoV-2 wynika z burzy cytokinowej i nadmiernej odpowiedzi zapalnej, czy z upośledzenia odpowiedzi immunologicznej wrodzonej lub nabytej, co ma ważne implikacje terapeutyczne. W tym celu analizowano subpopulacje limfocytów T i profil cytokin pacjentów z umiarkowanym i ciężkim przebiegiem COVID-19 w porównaniu z pacjentami z krytycznym przebiegiem COVID-19 w 3 różnych punktach czasowych zakażenia SARS-CoV-2. Habilitantka wykazała, że pacjenci z krytycznym COVID-19 cechują się upośledzoną odpornością wrodzoną i nabytą w postaci drastycznie niskiej liczby komórek NK, a także wyraźnej redukcji liczby limfocytów pomocniczych i cytotoksycznych. W dodatku cechują się zaburzoną homeostazą wyrażającą się obniżoną liczbą limfocytów regulatorowych i upośledzoną odpowiedzią komórek T. Zatem to upośledzenie odporności a nie burza cytokinowa prowadzi do niepomyślnego przebiegu COVID-19 w populacji chorych hematologicznych.

Praca ukazała się w recenzowanym czasopiśmie *Cells*, 2021 May 23;10(6):1293, Wydawnictwa MDPI, posiadającym w chwili składania wniosku współczynnik wpływu 7,666 oraz 140 pkt MNiSW.

Habilitantka była inicjatorem badania, zaproponowała przeprowadzenie analizy odpowiedzi immunologicznej pacjentów z krytycznym przebiegiem COVID-19, zainicjowała współpracę z zespołem lekarzy intensywnej opieki medycznej, koordynowała zbieranie danych i próbek biologicznych, wykonała analizy zebranych danych, stworzyła bazę danych. Zgromadziła i przeanalizowała dostępne piśmiennictwo, napisała manuskrypt i przygotowała odpowiedzi dla recenzentów. Według bazy Scopus i Web of Science artykuł był 16 razy cytowany.

W publikacji oryginalnej nr 3. Kalicińska Elżbieta, Biernat Monika, Rybka Justyna, Zińczuk Aleksander, Janocha- Litwin Justyna, Rosiek-Biegus Marta, Morawska Marta, Waszczuk-Gajda Anna, Drozd-Sokołowska Joanna, Szukalski Łukasz, Rymko Marcin, Jabłonowska Paula, Simon Krzysztof, Wróbel Tomasz. „*Endothelial Activation and Stress Index (EASIX) as an Early Predictor for Mortality and Overall Survival in Hematological*

*and Non-Hematological Patients with COVID- 19: Multicenter Cohort Study*”, której Habilitantka jest pierwszym autorem, przedstawiono znaczenie wskaźnika EASIX (*endothelial activation and stress index*) wyliczanego z aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), liczby płytek krwi oraz stężenia kreatyniny, jako prostego predyktora przeżycia określonych grup pacjentów. Jak wiadomo, COVID-19 prowadzi do uszkodzenia śródbłonna wielu narządów i cechuje się wysoką śmiertelnością hospitalizowanych pacjentów należących do grup ryzyka, w tym pacjentów z nowotworami hematologicznymi, którzy stanowią grupę chorych szczególnie zagrożoną niepomyślnym przebiegiem COVID-19. Habilitantka wykazała, że dla pacjentów z COVID-19 (zarówno z nowotworami hematologicznymi jak bez nowotworów hematologicznych), wysoki wskaźnik EASIX przy rozpoznaniu COVID-19 wiąże się z istotnie gorszym przeżyciem, jak też wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo potrzeby hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii. Ponadto dla chorych z nowotworami hematologicznymi, wskaźnik EASIX okazał się silnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia sepsy w przebiegu COVID-19.

Habilitantka dowiodła, że wskaźnik EASIX, biomarker dysfunkcji śródbłonna, jest uniwersalnym, wczesnym i wiarygodnym predyktorem ciężkości przebiegu klinicznego zakażenia SARS-CoV-2 i przeżycia pacjentów z COVID-19, co ma duże znaczenie praktyczne.

Praca ukazała się w recenzowanym, renomowanym czasopiśmie *Journal of Clinical Medicine*, wydawnictwa MDPI, 2021 Sep 24;10(19):4373. w 2021 roku, posiadającym w chwili składania wniosku współczynnik wpływu 4,964 oraz 140 pkt MNiSW.

Udział Habilitantki polegał na stworzeniu koncepcji wielośrodkowego projektu dotyczącego uszkodzenia śródbłonna u chorych z COVID-19, w tym u pacjentów z nowotworami hematologicznymi, zaplanowaniu badania oraz przygotowaniu bazy danych. Ponadto, Habilitantka wykonała analizę zebranych danych, napisała manuskrypt, zgromadziła tematyczne piśmiennictwo i przeprowadziła dyskusję z recenzentami. Według bazy Scopus i Web of Science artykuł był 8razy cytowany.

W oryginalnej publikacji nr 4. Kalicińska Elżbieta, Szymczak Donata, Andrasiak Iga, Milanowska Aneta, Kiraga Aleksandra, Majeranowski Alan, Jabłonowska Paula,

Rybka Justyna, Zaucha Maciej, Wróbel Tomasz. „*Impaired adaptive immune response in COVID-19 convalescent patients with hematological malignancies*”, w której Habilitantka jest pierwszym autorem, zajęto się problem immunologicznych następstw przebycia COVID-19. Jak wiadomo, mamy przesłanki, by sądzić, że nieprawidłowości immunologiczne obserwowane podczas zakażenia SARS-CoV-2 mogą długoterminowo pogarszać funkcje odporności. Sprawność odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego, uważana jest za główny wyznacznik stanu klinicznego ozdowieńców po COVID-19, jak również główny czynnik wpływający na skuteczność szczepień i może mieć istotne konsekwencje kliniczne. Niewiele jednak wiadomo o stopniu nasilenia zaburzeń immunologicznych po wyzdrowieniu z COVID-19 populacji pacjentów z nowotworami hematologicznymi. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym, które objęło 55 ozdowieńców COVID-19, w tym 42 pacjentów z nowotworami hematologicznymi, przeprowadzono analizę subpopulacji limfocytów 4-6 tygodni po przebyciu COVID-19. Wyniki wskazały na głęboki spadek liczby limfocytów T CD3+, w tym limfocytów T pomocniczych (CD3+CD4+), limfocytów T pomocniczych naiwnych (CD3+CD4+CD45RA+) oraz limfocytów T pamięci CD4+, przy bardzo niskich liczbach komórek T regulatorowych (Treg) oraz obniżonej ekspresji TCR $\alpha/\beta$  i TCR $\gamma/\delta$  na powierzchni komórek T u ozdowieńców z nowotworami hematologicznymi w porównaniu ze ozdowieńcami bez nowotworów hematologicznych. Stwierdzona silna aktywacja komórek T obserwowana u ozdowieńców hematologicznych wskazuje zdaniem Habilitantki na przetrwałe upośledzenie odpowiedzi nabytej. Ozdowieńcy hematologiczni cechują się zatem głębokim upośledzeniem odpowiedzi przeciwzapalnej, co może prowadzić w konsekwencji do immunopatologii tkankowej. Zmiany te były szczególnie wyraźnie widoczne w grupie ozdowieńców COVID-19 z nowotworami limfoidalnymi.

Praca ukazała się w recenzowanym, renomowanym czasopiśmie Eur J Haematol 2022 Dec 23. doi: 10.1111/ejh.13916. Wydawnictwa Wiley, w 2022 roku, posiadającym wówczas współczynnik wpływu 3,674 oraz 70 pkt MNiSW.

Udział Habilitantki polegał na zainicjowaniu projektu, opracowaniu koncepcji badania i metodologii, zebraniu danych klinicznych pacjentów, stworzeniu bazy danych, przeprowadzeniu analizy, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, w tym

opracowaniu jego wizualizacji i udzieleniu odpowiedzi recenzentom. Brak jeszcze cytowań.

Omówione 4 oryginalne prace pełnotekstowe stanowią spójną całość i spełniają kryteria osiągnięcia naukowego w świetle Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*.

### **Ocena znaczenia wkładu Habilitantki w rozwój dyscypliny naukowej**

COVID-19 jest nowym, ostrym zakażeniem dróg oddechowych o etiologii wirusowej odpowiedzialnym za ostatnią pandemię. Ze względu na liczne zachorowania, obciążenie chorobowe, społeczne i ekonomiczne związane z COVID-19 było ogromne, a choroba stanowiła istotne zagadnienie zdrowia publicznego. COVID-19 może przebiegać ciężko, prowadzić do rozwoju powikłań, w tym zaostrzenia choroby przewlekłej, wymagać hospitalizacji, a także prowadzić do zgonu, zwłaszcza osób starszych i pacjentów z towarzyszącymi chorobami przewlekłymi. Choroba jest szczególnie groźna dla chorych z grup ryzyka, w tym onko-hematologicznych. Biorąc powyższe pod uwagę znaczenie problemu badawczego jest duże. Habilitantka przedstawiła osiągnięcie naukowe w postaci cyklu powiązanych tematycznie 4 prac poświęconych temu zagadnieniu, które wzbudziło spore zainteresowanie środowiska naukowego, było cytowane już 37 razy i tworzące oryginalny dorobek naukowy, który bez wątpienia przyczynił się do rozwoju wiedzy w tej dziedzinie, co w mojej ocenie wyczerpuje wymóg znaczącego wkładu w rozwój dyscypliny naukowej.

Habilitantka na podstawie przeprowadzonych badań sformułowała wnioski, z których trzy wydają się najistotniejsze: pierwszy o upośledzonej odpowiedzi wrodzonej i nabytej typu komórkowego na zakażenie SARS-CoV-2 chorych z nowotworami hematologicznymi, co wskazuje, że to niedobór odporności a nie burza cytokinowa jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka krytycznego COVID-19. Drugi, o znaczeniu dysfunkcji śródbłonna u hospitalizowanych chorych z COVID-19 i przydatności rokowniczej prostego wskaźnika EASIX, który stanowi silny predyktor niepomyślnego rokowania, w tym rozwoju sepsy, w przebiegu COVID-19. Trzeci wniosek dotyczy ozdowieńców z nowotworami hematologicznymi, zwłaszcza typu limfatycznego, którzy po przebyciu COVID-19, cechują się głębokim upośledzeniem nabytej odpowiedzi immunologicznej w

postaci trwałej aktywacji limfocytów T, co może skutkować immunopatologią tkankową, jak też istotnie zmniejszać odpowiedź na szczepienia ochronne.

### **Aktywność naukowa Habilitantki**

Poza cyklem 4 publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe dorobek Habilitantki obejmuje współautorstwo 13 pełnotekstowych prac oryginalnych w czasopismach z współczynnikiem wpływu. Sumaryczna punktacja wszystkich prac z wyłączeniem z listy 4 publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego na dzień składania wniosku wynosi 93,498 IF, a liczba punktów MNiSW = 1565. Liczba cytowań publikacji Habilitantki według bazy Web of Science Core Collection wynosi 160 (bez autocytowań 154), co pozwoliło uzyskać indeks Hirscha 8, co dowodzi dużej aktywności naukowej habilitantki.

W działalności naukowej Habilitantki można wyróżnić kilka kierunków. Przed uzyskaniem doktoratu były to zaburzenia gospodarki hormonami płciowymi u mężczyzn z niewydolnością krążenia. Następnie badaczka skupiła się na populacji chorych onkohematologicznych, w tym epidemiologii białaczek i chłoniaków, ich leczeniu i rokowaniu, przebiegu COVID-19 i profilaktyce tej choroby za pomocą szczepień ochronnych w tej populacji chorych. Prace realizowała we współpracy z wieloma instytucjami naukowymi. Ponadto współpracuje z innymi ośrodkami naukowymi w ramach Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek, Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków, Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego i Międzynarodowej Grupy Badawczej ERIC CLL (*European Research Initiative on CLL*)

### **Podsumowanie i wnioski**

Po lekturze przedstawionych mi do oceny dokonań naukowych, w tym 4 publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego oraz zapoznaniu się z działalnością i dorobkiem naukowym Kandydatki realizowanymi w więcej niż jednej uczelni, jak też wynikami analizy bibliometrycznej stwierdzam, że powyższe w pełni uzasadniają nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauk medycznych.



Reasumując, uważam Habilitantkę za osobę, która wykazała się zaangażowaniem i dojrzałością cechującą samodzielnego pracownika naukowego. Osiągnięcie naukowe dr n. med. Elżbiety Kalicińskiej wnosi znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauk medycznych i nauk o zdrowiu, poszerzając naszą wiedzę na temat chorych hematologicznych i przebiegu chorób zakaźnych w tej grupie ryzyka. Habilitantka wykazała się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej, w tym współpracą zagraniczną.

Tym samym Habilitantka spełnia warunki określone w art. 2019 ust.1 pkt 2, 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz.U. 2018 poz. 1668).

Uwzględniając powyższe, pozytywną konkluzję, którą sformułowałem na początku tej opinii uznaję za zasadną i wobec spełnienia przez Kandydatkę wymagań merytorycznych dotyczących habilitacji podanych w obowiązujących przepisach, mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscyplin Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie dr n. med. Elżbiety Kalicińskiej do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego.

**KIEROWNIK**  
**Kliniki Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym**  
  
**dr hab. n. med. Ernest Kuchar**

