



Pomeranian Medical University in Szczecin

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Immunologicznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie.

Recenzja opracowana przez: prof. dr hab. n. med. Miłosz Parczewski

Szczecin, 15.10.2023

Ocena osiągnięć Pani dr Elżbiety Kalicińskiej w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych.

Informacje podstawowe

Pani doktor nauk medycznych Elżbieta Kalicińska uzyskała tytuł zawodowy lekarza w roku 2009 na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej (AM) imienia Piastów Śląskich we Wrocławiu a stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny w tej samej instytucji na podstawie dysertacji pod tytułem "*Aktywność zapalna i hormonalna różnych obszarów tkanki tłuszczowej u mężczyzn z chorobą niedokrwienną serca vs. bez skurczonej niewydolności serca*" w roku 2015. Przebieg pracy zawodowej obejmuje uzyskanie tytułu zawodowego specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych w roku 2017 oraz specjalizację w zakresie hematologii rozpoczętą w roku następnym. Dr n. med. Elżbieta Kalicińska od 2018 roku pozostaje zatrudniona jako adiunkt Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, uprzednie doświadczenie zawodowe obejmowało pracę w Klinice Kardiologii Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, na stanowisku asystenta w Dolnośląskim Centrum Transplantacji Komórkowych we Wrocławiu oraz w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpitalu Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

Podsumowanie i ocena merytoryczna osiągnięcia naukowego będącego podstawą do nadania stopnia doktora habilitowanego

Osiągnięcie naukowe wynikające z art. 219 ust 2 Ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” z dnia 20 lipca 2018 (Dz.U. 2018 poz. 1668) pod tytułem „Wieloczynnikowa analiza immunologicznej odpowiedzi komórkowej i zapalnej w przebiegu infekcji SARS CoV-2 ze szczególnym uwzględnieniem chorych z nowotworami układu krwiotwórczego” obejmuje cykl czterech publikacji analizujących immunologiczne aspekty zakażenia SARS Co-V-2 we

wczesnych falach pandemii, w trakcie których poznanie dysfunkcji immunologicznej było kluczowe. Prace naukowe powstałe w ramach cyklu habilitacyjnego doskonale wpisują się w światowy trend badań nad dysfunkcją immunologiczną związaną z COVID-19.

Prace włączone do cyklu to:

1. Lymphocyte subsets in haematological patients with COVID-19: Multicentre prospective study. (Kalicińska E, Szymczak D, Andrasiak I, Bogucka-Fedorczuk A, Zińczuk A, Szymański W, Biernat M, Rymko M, Semeńczuk G, Jabłonowska P, Rybka J, Simon K, Wróbel T. *Transl Oncol.* 2021 Jan;14(1):100943. doi: 10.1016/j.tranon.2020.100943)

2. Immunosuppression as a Hallmark of Critical COVID-19: Prospective Study. (Kalicińska E, Szymczak D, Zińczuk A, Adamik B, Smiechowicz J, Skalec T, Nowicka-Suszko D, Biernat M, Bogucka-Fedorczuk A, Rybka J, Martuszewski A, Gozdzik W, Simon K, Wróbel T. *Cells.* 2021 May 23;10(6):1293. doi: 10.3390/cells10061293)

3. 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. (Kalicińska E, Biernat M, Rybka J, Zińczuk A, Janocha-Litwin J, Rosiek-Biegus M, Morawska M, Waszczuk-Gajda A, Drozd-Sokołowska J, Szukalski Ł, Rymko M, Jabłonowska P, Simon K, Wróbel T. *J Clin Med.* 2021 Sep 24;10(19):4373. doi: 10.3390/jcm10194373)

4. Impaired adaptive immune response in COVID-19 convalescent patients with hematological malignancies. (Kalicińska E, Szymczak D, Andrasiak I, Milanowska A, Kiraga A, Majeranowski A, Jabłonowska P, Rybka J, Maciej Z, Wróbel T. *Eur J Haematol.* 2023 Apr;110(4):396-406. doi: 10.1111/ejh.13916)

We wszystkich pracach włączonych do cyklu habilitacyjnego pani dr n. med. Elżbieta Kalicińska jest pierwszym autorem a jej wkład koncepcyjny i badawczy należy uznać za wiodący i istotny. Sumaryczny IF analizowanego cyklu na dzień zgłoszenia wniosku habilitacyjnego wynosi 21,107 punktów impact factor i 450 punktów MeiN, ale oczywiście to nie wartość punktowa stanowi główną zaletę analizowanych prac.

Analizowany cykl prac obejmuje zarówno prace o charakterze prospektywnym jak retrospektywnym szczególnie skoncentrowane na populacjach osób z zaburzeniami hematologicznymi, co jest zgodne z klinicznymi zainteresowaniami oraz pozostałym dorobkiem naukowym habilitantki. Dodatkową wartością analizowanych prac jest próba zastosowania i oceny wartości prognostycznej dla dwóch współczynników, konkretnie stosunku IL-2/IFN γ oraz wskaźnika aktywacji endotelium – EASIX (endothelial activation and stress index).

Każda z analizowanych prac posiada znamiona spełniające przesłankę istotnego wkładu w rozwój medycyny, włączając zarówno dyscyplinę chorób zakaźnych jak hematologii.

Pierwsza praca cyklu (*Lymphocyte subsets in haematological patients with COVID-19: Multicentre prospective study*) to dogłębna analiza opisująca różnice w charakterystyce populacji limfocytów pomiędzy grupą osób z i bez schorzeń hematologicznych. Dokonywano również analiz subpopulacji limfocytów w prospektywnej obserwacji 28 dniowej, analizując parametry co 7 dni, a analiza dotyczyła wczesnych etapów pandemii, na których wiedza na temat dysfunkcji immunologicznej i dysregulacji była niewielka. Obserwowano istotne różnice ilościowe dla subpopulacji limfocytów CD25+/CD3+ a także komórek NK (CD16+/CD56+). Na podstawie prac badawczych autorka wyszczególniła limfocyty CD25+/CD3+, CD16+/CD56+, aktywowane limfocyty T supresorowe (CD3+CD8+HLA-DR+) oraz stosunek CD4/CD8 jako kluczowe markery ulegające obniżeniu w populacjach chorych hematologicznych z COVID-19. Praca ta dała podstawę do dalszych badań w kontekście czynników rokowniczych i dysfunkcji immunologicznej związanej z zakażeniem SARS COV-2 i wpisała się idealnie w badania nadal istotnego klinicznie zagadnienia gorszego rokowania związanego z tym zakażeniem w grupach osób z defektami odporności.

Wartością drugiej pracy cyklu (*Immunosuppression as a Hallmark of Critical COVID-19: Prospective Study*) są analizy zarówno profile osoczowego cytokin jak subpopulacji limfocytów porównujące grupy chorych najciężej, wymagających wentylacji mechanicznej oraz osoby z łagodniejszymi stadiami zakażenia SARS CoV-2, które nie wymagały hospitalizacji w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej. Niezwykle istotnymi i wartościowym wynikiem pracy jest również analiza w/w czynników w kontekście predykcji ryzyka zgonu i ciężkiego przebiegu COVID-19. Część dysfunkcji immunologicznej w grupie osób z ciężkim COVID-19 wymagających wentylacji mechanicznej była *de facto* podobna do grupy osób ze schorzeniami hematologicznymi opisanymi w pracy 1 (np. zmniejszenie liczby komórek NK CD16+/CD56+) - to właśnie ta dysregulacja immunologiczna stanowi wspólny mianownik pomiędzy wynikami obu prac wskazując jasno na wycieńczenie immunologiczne jako jeden z patomechanizmów ciężkiego przebiegu zakażenia SARS COV-2. Autorka pracy analizowała również wartość predykcyjną współczynnika IL-2/IFN γ w kontekście ciężkiego COVID-19 z wysokim AUROC o wartości 85,9%. Obserwacje głębokiej dysfunkcji immunologicznej ze strony populacji limfocytów T i komórek NK prowadzącą do mniejszej sekrecji kluczowanych cytokin prozapalnych takich jak IL-2, IFN γ czy TNF α . Analizowana praca jest dogłębną, szczegółową analizą immunologiczną w kontekście odpowiedzi prozapalnej i zmienności subpopulacji limfocytów, wzorową z punktu widzenia warsztatu

naukowego. Wniosek wypływający z pracy dotyczący związku pomiędzy zaburzeniami funkcji immunologicznej a ciężkim przebiegiem COVID-19 i śmiertelnością jest dobrze udokumentowany a praca miała charakter innowacyjny – należy podkreślić, że została ona opublikowana po pierwszym roku pandemii COVID-19.

Kolejnym krokiem badawczym dotyczącym poszukiwania czynników predykcyjnych dla ciężkiego COVID-19 jest praca nr 3. (*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*). Tutaj autorka zastosowała dość prosty parametr, który może zostać uzyskany z niedroгих i rutynowych oznaczeń laboratoryjnych jakim jest wskaźnik EASIX. Wskaźnik ten jest pochodną aktywności dehydrogenazy mleczanowej, poziomu płytek krwi oraz stężeń kreatyniny. Walidacja wskaźnika EASIX w kontekście ciężkości i powikłań zakażeń SARS COV-2 wskazała na związek nie tylko ze śmiertelnością i ryzykiem wentylacji mechanicznej w ramach oddziału intensywnej terapii ale także była predykatorem ostrej niewydolności nerek i konieczności dializoterapii. Pomimo faktu, że analiza została przeprowadzona retrospektywnie, to jej niewątpliwą zaletą jest wielkość grupy i wielośrodkowy charakter pozwalający analizować podgrupę 125 osób z nowotworami hematologicznymi. Należy podkreślić, że wskaźnik EASIX był predykcyjny w kontekście opisanych powyżej parametrów niezależnie od współistniejącej choroby hematologicznej. Zastosowanie wskaźnika EASIX jako predykatora ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 ma znamiona innowacji naukowej, ze względu na jego prostotę jak uniwersalność zastosowania.

Osiągnięcie habilitacyjne zwięzcza czwarta praca „*Impaired adaptive immune response in COVID-19 convalescent patients with hematological malignancies*” stanowiąca kolejny krok w analizach – prospektywne oszacowanie funkcji immunologicznej 4-6 tygodni po przebytych SARS CoV-2 w grupie pacjentów z chorobą hematologiczną. Efektem pracy są trzy kluczowe wnioski: głęboka redukcja populacji limfocytów CD3 w grupie ozdowieńców z wywiadem choroby hematologicznej (dotycząca zarówno limfocytów CD4, CD4+/CD45RA+, oraz komórek pamięci oraz zmniejszenia ekspresji TCR, głębsza dysregulacja immunologiczna w grupie osób z nowotworami hematologicznymi oraz zwiększona immunoaktywacja komórek T odzwierciedlająca wyczerpanie immunologiczne. Dane z tej pracy pozostają aktualne w kontekście zespołów post-COVID-19 związanych z głębokim upośledzeniem immunologicznym a także przetrwałej replikacji SARS CoV-2 u osób z niedoborami odporności.

Wszystkie powyższe prace są publikacjami wartościowymi, przeprowadzonymi doskonale metodologicznie, łącząc zagadnienia immunologii klinicznej z praktyką medyczną. Wyniki prac wpisywały się w światowy trend badań nad dysfunkcją i wyczerpaniem immunologicznym związanym zakażeniem SARS CoV-2 i głównie dotyczyły grupy chorych hematologicznych szczególnie zagrożonych ciężkim przebiegiem tego zakażenia. Opisane wyniki i wnioski wypływające z prac stanowią istotny wkład naukowy kandydatki do stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych.

Stwierdzam, że osiągnięcie naukowe pod tytułem " *Wieloczynnikowa analiza immunologicznej odpowiedzi komórkowej i zapalnej w przebiegu infekcji SARS CoV-2 ze szczególnym uwzględnieniem chorych z nowotworami układu krwiotwórczego*" może stanowić podstawę do ubiegania się przez Panią Doktor Elżbietę Kalicińską stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie nauk medycznych.

Ocena pozostałego dorobku naukowego

Poza ocenianym osiągnięciem naukowym Pani dr n. med. Elżbieta Kalicińska opublikowała szesnaście prac zarówno w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (w tym trzy przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych). W pięciu pracach jest pierwszym autorem. Dorobek uzupełniają opisy przypadków, prace pogładowe, listy do redakcji oraz przygotowanie rozdziału w monografii „*badanie podmiotowe i przedmiotowe w hematologii*”. Należy podkreślić również aktywny udział w krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych, poparte wieloma abstraktami i wystąpieniami.

Habilitantka posiada również pewne doświadczenie w uzyskiwaniu środków do finansowania badań naukowych poparte uzyskaniem grantu NCN Preludium celem przygotowania pracy doktorskiej, natomiast do tej pory nie wykazała się pozyskaniem grantu naukowego po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych, nie odbywała również sformalizowanego stażu zagranicznego. Główne kierunki zainteresowań badawczych poza zakażeniem SARS COV-2 ze szczególnym uwzględnieniem grupy pacjentów hematologicznych obejmują inne aspekty opieki medycznej w hematoonkologii, włączając autotransplantacje, zagadnienia immunosupresji, odpowiedź na szczepienia mRNA w grupie pacjentów hematologicznych a także związane z pracą doktorską zagadnienia dotyczące aktywności zapalnej i hormonalnej tkanki tłuszczowej. Dorobek naukowy jest spójny, wpisuje się jednoznacznie w zainteresowania dotyczące hematoonkologii, immunologii klinicznej a w ostatnim czasie klinicznych i profilaktycznych aspektów SARS CoV-2. Pani doktor nauk

medycznych Elżbieta Kalicińska prowadzi również współpracę wielośrodkową i międzynarodową np. w ramach konsorcjum European Research Initiative on CLL (ERIC).

Sumaryczna liczba punktów impact factor, za prace opublikowane przed i po doktoracie (bez cyklu habilitacyjnego) jest wysoka i wynosi 81.9169 (1420 punktów MNiSW) przy indeksie Hirsha 8 oraz średniowysokiej ilości cytowań (154 wg WoS (stan na 17.1.2023)).

Zaprezentowany dorobek naukowy jest obszerny i wielokierunkowy, świadczy o rozwoju Kandydatki z ugruntowaną i szeroką wiedzą w zakresie hematologii i immunologii klinicznej.

Ocena działalności dydaktycznej

Pani dr n. med. Elżbieta Kalicińska jest aktywnym dydaktykiem prowadzącym zajęcia dydaktyczne z zakresu chorób wewnętrznych w języku Polskim i Angielskim na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Dorobek dydaktyczny uzupełnia opieka nad lekarzami stażystami oraz w trakcie praktyk zawodowych. Należy również wskazać na aktywne członkostwo w towarzystwach naukowych i grup badawczych (EHA, ERIC, Polskie Towarzystwo Hematologii i transfuzjologii) a także recenzowanie prac naukowych. Pracę dydaktyczną dr n. med. Elżbieta Kalicińska należy ocenić jako standardową na tym etapie kariery co stanowi uzupełnienie doskonałego dorobku naukowego.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Dorobek naukowy Pani dr n. med. Elżbiety Kalicińskiej oceniam bardzo wysoko. Osiągnięcie naukowe pod tytułem „*Wieloczynnikowa analiza immunologicznej odpowiedzi komórkowej i zapalnej w przebiegu infekcji SARS CoV-2 ze szczególnym uwzględnieniem chorych z nowotworami układu krwiotwórczego*” spełnia wymogi art. 219 Ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” z dnia 20 lipca 2018 (Dz.U. 2018 poz. 1668) w zakresie osiągnięcia naukowego stanowiącego znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauk medycznych, posiadając istotny walor poznawczy i kliniczny. Wszystkie prace w cyklu habilitacyjnym to prace dotyczące dysfunkcji immunologicznej w COVID-19, przyczyniające się do lepszej charakterystyki chorych o najwyższym ryzyku progresji tego zakażenia. Kandydatka posiada odpowiedni pozostały dorobek naukowy, dorobek dydaktyczny oraz potwierdzoną umiejętność współpracy wielośrodkowej. Na podstawie przeprowadzonej analizy osiągnięcia naukowego oraz pozostałego dorobku wnioskuję o nadanie dr n. med. Elżbiecie Kalicińskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauki medycznej i nauki o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych.

Recenzent oświadcza o brak konfliktu interesów oraz bezstronności opinii zawartych w sporządzanej recenzji.

prof. dr hab. n. med. Miłosz Parczewski

Kierownik
Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych
i Nabytych Niedoborów Immunologicznych

prof. dr hab. n. med. Miłosz Parczewski