

Prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński
KATEDRA I ZAKŁAD IMMUNOLOGII KLINICZNEJ
UNIwersYTET MEDYCZNY W LUBLINIE

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	19-09-2023
Lp. dz. RN-BM/	1616

ul. Chodźki 4a
20-093 Lublin

Tel. (0-81) 448 64 20
fax (0-81) 448 64 21
e-mail: jacek.rolinski@gmail.com

Lublin dn. 11.09.2023 r.

Ocena

osiągnięcia naukowego w postaci cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych pt. „Wieloczynnikowa analiza immunologicznej odpowiedzi komórkowej i zapalnej w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 ze szczególnym uwzględnieniem chorych z nowotworami układu krwiotwórczego” oraz dorobku naukowego dr n. med. Elżbieta Kalicińska z Katedry i Kliniki Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Ocena sylwetki naukowej Habilitantki

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodniczący

02-10-2023

prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Dr n. med. Elżbieta Kalicińska ukończyła studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu w 2009 roku uzyskując tytuł zawodowy – lekarza medycyny. Po ukończeniu studiów i odbyciu stażu, w latach 2010 – 2016 realizowała specjalizacje z chorób wewnętrznych w ramach rezydentury w Klinice Kardiologii 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. W latach 2016 – 2017, pracowała na stanowisku asystenta w Dolnośląskim Centrum Transplantacji Komórkowych we Wrocławiu. Od 2017 do chwili obecnej jest zatrudniona w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, obecnie na stanowisku adiunkta.

W 2017 roku uzyskała dyplom specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych, a od 2018 roku jest w trakcie specjalizacji hematologii. Stopień doktora nauk medycznych uzyskała w 2015 roku na podstawie rozprawy doktorskiej: „Aktywność zapalna i hormonalna różnych obszarów tkanki tłuszczowej u mężczyzn z chorobą niedokrwinną serca z versus bez skurczowej niewydolności serca”. Badania, które Habilitantka prowadziła po obronie doktoratu zaowocowały publikacjami, z których cztery składają się osiągnięcie naukowe.

Ocena osiągnięcia naukowego zatytułowanego „Wieloczynnikowa analiza immunologicznej odpowiedzi komórkowej i zapalnej w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 ze szczególnym uwzględnieniem chorych z nowotworami układu krwiotwórczego” składającego się z cyklu czterech oryginalnych publikacji będących proponowaną podstawą wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Prace składające się na osiągnięcie naukowe zostały opublikowane w czasopismach posiadających IF - wahający się od 3,674 do 7,666. Łączny Impact Factor w/w publikacji wynosi 21,107, (MNiSW= 450 punktów). We wszystkich pracach Kandydatka jest pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym, co potwierdza istotny wkład Kandydatki w powstanie w/w publikacji. Dr n. med. Elżbieta Kalicińska samodzielnie zaprojektowała badania i wykonała większość analiz, które posłużyły jako podstawa opracowania wyników i przygotowania prac do druku.

W/w prace zostały opublikowane w następujących czasopismach: *Transl Oncol.* 2021 Jan;14(1):100943, IF 4,803, MNiSW 100; *Cells.* 2021 May 23;10(6):1293, IF 7,666, MNiSW 140; *J Clin Med.* 2021 Sep 24;10(19):4373, IF 4,964, MNiSW 140, *Eur J Haematol.* 2022 Dec 23. doi: 10.1111/ejh.13916, IF 3,674, MNiSW 70. Dwie publikacje wchodzące w skład cyklu powstały w wyniku współpracy wielośrodkowej, jedna we współpracy z Kliniką Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku, ostatnia bazuje na danych z ośrodków wrocławskich. Oświadczenia współautorów potwierdzają istotny wkład Habilitantki w powstanie w/w publikacji.

Tematyka publikacji osiągnięcia naukowego dotyczy analizy stopnia upośledzenia odpowiedzi immunologicznej ze szczególnym uwzględnieniem odpowiedzi komórkowej u chorych na COVID- 19, obciążonych nowotworami hematologicznymi, ozdrowieńców i chorych z krytycznym przebiegiem COVID-19. Dodatkowo w jednej z w/w publikacji Habilitantka oceniła stopień uszkodzenia śródbłonna naczyń u chorych z nowotworami hematologicznymi w trakcie zakażenia SARS-CoV-2 i jego wpływ na rokowanie.

W pierwszej publikacji cyklu (*Transl Oncol.* 2021 Jan;14(1):100943) Kandydatka dokonała prospektywnej analizy zmian poszczególnych subpopulacji limfocytów w trakcie zakażenia SARS-CoV-2 u chorych na nowotwory hematologiczne. Wg oceniającego szczególnie interesująca jest ocena subpopulacji limfocytów we krwi obwodowej w kilku punktach czasowych tzn. (w dniu potwierdzenia zakażenia SARS-CoV-2, w trakcie trwania zakażenia: w dniu 7, 14 i 21, oraz po wyzdrowieniu w dniu 28 i 35). Badania wykazały, że u chorych hematologicznych we wczesnych stadiach infekcji SARS-CoV-2 obserwuje się większy odsetek aktywowanych limfocytów T (CD3+HLA-DR+ i CD3+CD8+HLA-DR+), z towarzyszącym zmniejszeniem stosunku CD4/CD8

oraz odsetka komórek NK CD16+CD56+ w porównaniu z pacjentami niehematologicznymi. U wszystkich badanych chorych obserwowano spadek liczby limfocytów T γ/δ przy jednoczesnym braku zmian w ekspresji antygenu CD25. Wyniki powyższych badań sugerują podobny jak w wielu innych zakażeniach wirusowych, mechanizm zaburzeń dotyczący limfocytów krwi obwodowej czego przykładem może być zakażenie wirusem HIV. Podkreślić należy, że badania zostały przeprowadzone w pierwszej fazie pandemii COVID-19 w okresie od 1 kwietnia 2020 do 22 czerwca 2020 roku, kiedy podobnych obserwacji było jeszcze niewiele.

Druga publikacja (Cells. 2021 May 23;10(6):1293) składająca się na osiągnięcie naukowe dotyczy analizy zaburzeń immunologicznych u chorych na nowotwory hematologiczne z krytycznym przebiegiem zakażenia SARS-CoV-2 w porównaniu do pacjentów z umiarkowanym i ciężkim przebiegiem COVID-19. Badania przeprowadzono w trzech różnych punktach czasowych w pierwszych 2 tygodniach trwania zakażenia SARS-CoV-2. Analiza obejmowała subpopulacje limfocytów T, profil stężenia wybranych cytokin (IL-2, TNF α , INF γ) a także czynniki ryzyka krytycznego przebiegu COVID-19. Badania wykazały że u chorych z krytycznym przebiegiem COVID-19, obserwuje się zaburzenia odporności zarówno wrodzonej jak i nabytej. W/w zaburzenia dotyczyły między innymi obniżenia liczby komórek NK, limfocytów pomocniczych, cytotoksycznych i komórek regulatorowych. Dodatkowo zaobserwowano obniżoną ekspresję receptorów TCR α/β i TCR γ/δ . Wg oceniającego najistotniejsze z klinicznego punktu widzenia jest wykazanie, że zwiększony stosunek IL-2/INF γ jest ważnym czynnikiem rokowniczym krytycznego przebiegu COVID-19 oraz ma to związek ze zwiększoną śmiertelnością.

Kolejna trzecia publikacja wchodząca w skład cyklu (J Clin Med. 2021 Sep 24;10(19):4373) dotyczy retrospektywnej wielośrodkowej analizy mechanizmów uszkodzenia śródbłonka w przebiegu COVID-19 u chorych na nowotwory hematologiczne w porównaniu do pacjentów bez nowotworów hematologicznych. W badaniach wykorzystano wskaźnik EASIX (endothelial activation and stress index) jako biomarker dysfunkcji śródbłonka. Kandydatka wykazała, że wysoki wskaźnik EASIX był związany z istotnie gorszym całkowitym przeżyciem chorych oraz z ryzykiem wystąpienia sepsy i ostrej niewydolności nerek. Chorzy na nowotwory hematologiczne charakteryzowali się wyższym wskaźnikiem EASIX w porównaniu do ogólnej populacji chorych z COVID-19. Publikacja ma istotne znaczenie praktyczne wskazując, że monitorowanie wskaźnika EASIX może mieć ważne implikacje kliniczne.

Ostatnia czwarta praca cyklu składającego się na osiągnięcie naukowe (Eur J Haematol. Epub 2022 Dec 23) podejmuje tematykę homeostazy immunologicznej po przebyciu COVID-19 u ozdowieńców obciążonych nowotworami hematologicznymi. Kandydatka przeprowadziła badanie prospektywne, łącznie z oceną limfocytów T pamięci oraz komórek Treg u 55 ozdowieńców (w tym

42 z nowotworami hematologicznymi) w czasie 4-6 tygodni po przebytych COVID-19. Analiza wykazała istotne obniżenie liczby limfocytów pomocniczych (CD3+CD4+), zarówno naiwnych (CD3+CD4+CD45RA+), jak i pamięci (CD3+CD4+CD45RO+), oraz limfocytów cytotoksycznych (CD3+CD8+), a także obniżenie odsetka limfocytów T regulatorowych. Zmiany te były istotnie większe u ozdowieńców COVID-19 z nowotworami limfoidalnymi w porównaniu do nowotworów mieloidalnych. Są to też ważne obserwacje o potencjalnym znaczeniu praktycznym.

Wszystkie prace składające się na osiągnięcie naukowe przedstawiają wysoką wartość naukową i są efektem dobrze zaplanowanej analizy klinicznej. Są to prace oryginalne z udziałem wielu badaczy, w których wkład Kandydatki jest istotny i potwierdzony oświadczeniami współautorów. Publikacje zaprezentowane w ramach osiągnięcia naukowego są ważną analizą dotyczącą zaburzeń odpornościowych u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego w przebiegu COVID-19. Wszystkie w/w prace mają duże znaczenie praktyczne/kliniczne. Moja ocena osiągnięcia naukowego jest pozytywna a dane bibliometryczne wskazują na spełnienie warunków stawianych przed Kandydatką ubiegającą się o stopień doktora habilitowanego. Uważam, że Habilitantka wykazał się też zdolnością planowania i rozwiązywania ważnych zagadnień klinicznych z dziedziny hematologii i immunologii.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych oraz dydaktycznych i zawodowych

Dr n. med. Elżbieta Kalicińska jest autorem lub współautorem 26 prac, w tym 19 oryginalnych, 2 poglądowych, 2 opisów przypadków, 2 listów do redakcji czasopisma, 1 rozdziału w monografii naukowej. Sumaryczny współczynnik wpływu (IF) wszystkich prac z wyłączeniem czterech publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 93,498, (liczba punktów MNiSW: 1565). Sumaryczny Impact Factor wszystkich publikacji łącznie z osiągnięciem naukowym wynosi: 114,605; (punktacja MNiSW: 2015). Liczba cytowań bez autocytowań w/w prac według bazy Web of Science Core Collection: wynosi 160. Indeks Hirscha według bazy Web of Science Core Collection: 8. Habilitantka jest również współautorką kilkunastu doniesień zjazdowych prezentowanych na konferencjach międzynarodowych oraz na konferencjach krajowych. Należy zauważyć, że większość publikacji z udziałem Kandydatki powstało po uzyskaniu stopnia doktora. Tematyka prac opublikowanych przed doktoratem dotyczy różnych zagadnień z zakresu kardiologii, po uzyskaniu stopnia naukowego doktora zagadnień z zakresu hematologii i immunologii. Umiejętność nawiązywania współpracy z innymi ośrodkami naukowymi, wspólnym gromadzeniu i analizie danych pozwoliła na opracowanie bogatych danych klinicznych związanych

z pandemią COVID-19 oraz chorobami układu krwiotwórczego zwłaszcza dotyczących przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). Należy podkreślić, że Kandydatka w ramach badań dotyczących COVID-19 u chorych na CLL nawiązała współpracę międzynarodową z grupą badawczą ERIC (European Research Initiative on CLL). Współpraca z grupą ERIC zaowocowała współautorstwem w dwóch oryginalnych pracach opublikowanych w prestiżowych czasopismach o wysokim IF. Obecnie Habilitantka kontynuuje współpracę z grupą ERIC w ramach trzech projektów: Long COVID in CLL; TP53 Variants in CLL; Other malignancies in the history CLL. Kolejne trzy projekty wielośrodkowe zainicjowane Dr n. med. Elżbietą Kalicińską dotyczyły analizy danych od chorych na nowotwory hematologiczne wymagających leczenia w ramach oddziałów intensywnej terapii oraz z chłoniakami oczodołu. W przypadku ostatniego badania należy podkreślić, że była to pierwsza analiza pacjentów z chłoniakami oczodołu dotycząca polskiej populacji.

Oceniając zbiorczo dorobek naukowy Kandydatki uważam, że jest to dorobek wartościowy i oryginalny, o dużym znaczeniu praktycznym. Publikacje powstałe w wyniku badań prowadzonych przez Habilitantkę są spójne tematycznie i w większości dotyczą zagadnień z zakresu hematologii. Wszystkie publikacje świadczą o ukierunkowaniu jej zainteresowań naukowych. Znaczna część z tych publikacji powstała w ramach współpracy wielośrodkowej. Podsumowując pozostały dorobek naukowy uważam, że ustawowy wymóg wykazania się istotną aktywnością naukową został spełniony.

Ocena pozostałych osiągnięć zawodowych i dydaktycznych

Wśród pozostałych osiągnięć zawodowych należy wspomnieć o działalności dydaktycznej Habilitantki (początkowo z zakresu z chorób wewnętrznych, następnie hematologii), która obejmuje prowadzenie zajęć klinicznych oraz seminariów dla studentów V i VI roku kierunku lekarskiego Wydziału Lekarskiego oraz studiów anglojęzycznych (English Division). Kandydatka była również opiekunem lekarzy stażystów odbywających staż podyplomowy oraz opiekunem studentów polskich, oraz English Division w trakcie praktyk wakacyjnych w Klinice Hematologii.

Kandydatka uczestniczyła lub uczestniczy w realizacji kilku międzynarodowych i krajowych projektów badawczych między innymi: była kierownikiem Grantu NCN PRELUDIUM 5. 2013: „Aktywność zapalna i hormonalna tkanki tłuszczowej w różnych regionach ciała u mężczyzn z chorobą niedokrwienną serca z versus bez skurczowej niewydolności serca”. Habilitantka otrzymała następujące nagrody i wyróżnienia: w roku 2021 Nagroda JM Rektora Zespołowa I stopnia za publikację naukową oraz Nagroda JM Rektora za zajęcie II miejsca w grupie 2 w dyscyplinie nauki medyczne w konkursie dla pracowników z największym przyrostem punktów za publikacje w 2021

roku. Jest członkiem kilku Towarzystw Naukowych: Członek Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (EHA) od 2018 roku; Członek European Research Initiative on CLL (ERIC CLL); Członek Polskiego Towarzystwa Hematologii i Transfuzjologii od 2018 roku. Recenzowała prace oryginalne w zagranicznych czasopismach z IF: Microorganisms, Journal of Clinical Medicine, Supportive Care in Cancer.

Reasumując, stwierdzam, osiągnięcie naukowe jak i pozostały dorobek naukowy oraz osiągnięcia zawodowe Dr n. med. Elżbiety Kalicińskiej, spełniają warunki określone w art. 219 ust.1 i 2 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 roku (Dz. U. z 2021 r. poz.478 z późn. zm.). Osiągnięcie naukowe świadczy o jej zaangażowaniu w pracę naukową i kliniczną. Na podstawie dokonanej oceny osiągnięcia i dorobku naukowego mam przyjemność przedłożyć Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie Dr n. med. Elżbiety Kalicińskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

KJERDWNJK
Katedry i Zakładu Immunologii Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

prof. dr hab. n. med. Jacek Rolinski