



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Dr hab. n. med. Monika Bociąga-Jasik, prof. UJ

Kraków, 16 kwietnia 2024 r.

Katedra Chorób Zakaźnych i Tropikalnych

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Moniki Stępień**  
**pt. „Ocena odpowiedzi humoralnej i działań niepożądanych**  
**po szczepieniu przeciw SARS-CoV-2”**

Zakażenie nowym koronawirusem SARS-CoV-2, które rozpoznano po raz pierwszy w grudniu 2019 roku w prowincji Wuhan w Chinach, szybko przekształciło się w globalną pandemię będącą ogromnym wyzwaniem dla całego świata. COVID-19 spowodował ponad 7 mln zgonów i przyczynił się do dezorganizowania funkcjonowania ochrony zdrowia w różnych jej aspektach. W związku z powyższym bardzo szybkie, bo już w grudniu 2020 roku pojawienie się w pierwszej szczepionki przeciw SARS-CoV-2 to niewątpliwie wielki triumf nauki, będący rezultatem intensywnych prac badawczych, które w początkowym etapie obejmowały ok. 90 preparatów wytwarzanych z wykorzystaniem różnych technologii. Przeprowadzone badania, których wyniki zostały niezwłocznie opublikowane potwierdziły, że zarówno szczepionki m-RNA, jak i szczepionki wektorowe, zmniejszają ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 i hospitalizacji z powodu COVID-19. Jedne z ważniejszych zagadnień przed jakimi stanęli naukowcy dotyczył długości utrzymywania się ochronnego poziomu przeciwciał, ciężkości przebiegu choroby u osób, u których pomimo szczepienia dojdzie do reinfekcji, a także skuteczności szczepień wobec pojawiających się nowych wariantów SARS-CoV-2.

**Katedra Chorób Zakaźnych**

ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, tel. +48 12 400 20 00, faks +48 12 400 20 17

[zakazna@cm-uj.krakow.pl](mailto:zakazna@cm-uj.krakow.pl), [www.cm-uj.krakow.pl](http://www.cm-uj.krakow.pl)



UNIwersytet Jagielloński  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

W związku z powyższym przeprowadzenie przez **lek. Monikę Stępień** badań mających na celu ocenę odpowiedzi humoralnej, jak i długofalowej skuteczności i bezpieczeństwa szczepień przeciw COVID-19 jest cennym wkładem w naukę, a uzyskane wyniki pozwoliły na powstanie tej interesującej rozprawy doktorskiej.

**Ocena formalna rozprawy doktorskiej lek. Moniki Stępień**

Przesłana do recenzji rozprawa doktorska składa się z cyklu trzech, tematycznie powiązanych publikacji, pod zbiorczym tytułem: „Ocena odpowiedzi humoralnej i działań niepożądanych po szczepieniu przeciw SARS-CoV-2”:

1. **Monika Stępień**, Natalia Świętoniowska-Lonc, Brygida Knysz, Beata Jankowska-Polańska, Amadeusz Kuźniarski, Agnieszka Piwowar, Małgorzata Zalewska; 2023; „**An epidemiological and retrospective study in a cohort qualified for SARS-CoV-2 vaccination in the region of Lower Silesia, Poland**”; Advances in Clinical and Experimental Medicine; IF 2,1; punkty MEiN 140
2. **Monika Stępień**, Małgorzata Zalewska, Brygida Knysz, Natalia Świętoniowska-Lonc, Beata Jankowska-Polańska, Łukasz Łaczmanski, Agnieszka Piwowar, Amadeusz Kuźniarski; 2022; „**How humoral response and side effects depend on the type of vaccine and past SARS-CoV-2 infection**”; Vaccines; IF 7,8; punkty MEiN 140
3. **Monika Stępień**, Małgorzata Zalewska, Amadeusz Kuźniarski, Beata Jankowska-Polańska, Agnieszka Piwowar, Natalia Świętoniowska-Lonc, Brygida Knysz; 2023; „**How many is good enough? An analysis of serological follow-up after vaccination against SARSCoV-2**”; Advances in Hygiene and Experimental Medicine; IF 0,3; punkty MEiN 40

Katedra Chorób Zakaźnych

ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, tel. +48 12 400 20 00, faks +48 12 400 20 17  
zakazna@cm-uj.krakow.pl, www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Wszystkie prace zostały opublikowane w angielskojęzycznych, recenzowalnych czasopismach naukowych. Sumaryczny **Impact Factor** publikacji wynosi **10,2 pkt**, a punktacja **Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 320 punktów**. Wkład **lek. Moniki Stępień** w powstanie każdej z publikacji jest niekwestionowalny, o czym świadczy zajmowane pierwsze miejsce na liście autorów. Ponadto Doktorantka dołączyła zgody współautorów na wykorzystanie publikacji do rozprawy doktorskiej oraz potwierdzenie jej dominującej roli w powstaniu wszystkich artykułów. Badania będące podstawą rozprawy doktorskiej **lek. Moniki Stępień** zostały zrealizowane po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu (nr KB-51/2021 z dnia 29 stycznia 2021 r. i nr KB – 379/2021 z dnia 26 listopada 2021 r.).

Struktura rozprawy doktorskiej nie budzi zastrzeżeń. Praca zwiera „Notę informacyjną”, wprowadzającą w tematykę rozprawy. Kolejne rozdziały są typowe dla rozpraw doktorskich: streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, cele rozprawy doktorskiej, materiał i metody, podsumowanie wyników, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo oraz publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej. Zgodnie z wymogami dla tego typu prac zamieszczono oświadczenia współautorów publikacji, notę biograficzną i wykaz publikacji autora. W związku z powyższym jako recenzent nie mam żadnych formalnych uwag.

**Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej lek. Moniki Stępień:**

W rozprawie **lek. Monika Stępień** podjęła się oceny odpowiedzi humoralnej na szczepienia w grupie ozdrowieńców i osób, które nie chorowały wcześniej na COVID-19. Ponadto przedmiotem dociekań naukowych stały się tak istotne zagadnienia, jak długofalowa skuteczność i bezpieczeństwo szczepień przeciw SARS-CoV-2. Doktorantka objęła badaniem 298 pełnoletnich pacjentów, 171 ozdrowieńców i 127 pacjentów, którzy nie przebyli zakażenia SARS-CoV-2. Pacjenci byli rekrutowani do udziału w badaniu poprzez ogłoszenia zamieszczone w lokalnych mediach, jak i przez stronę internetową Szpitala. Przebycie COVID-19 było weryfikowane na podstawie badania PCR, testu antygenowego, badania serologicznego, lub danych z wywiadu sugeru-

Katedra Chorób Zakaźnych

ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, tel. +48 12 400 20 00, faks +48 12 400 20 17

zakazna@cm-uj.krakow.pl, www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet Jagielloński  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

jących przebycie COVID-19. Większość pacjentów otrzymała szczepionkę mRNA (BNT162b2 n = 191pts; mRNA-1273 n=70 pts). 34 pacjentów otrzymało szczepionki rekombinowane (ChAdOx1-S n=25 pts; Ad26.COv2-S n=9 pts). Badania serologiczne oceniające stężenie przeciwciał anty-SARS-CoV-2 IgG wykonywano przed szczepieniem (n=298 pts), po pierwszej dawce szczepionki (n=286 pts) i po drugiej dawce szczepionki (n=295pts). Do pomiaru poziomu przeciwciał Doktorantka wykorzystwała test QuantiVac anti-SARS-CoV-2 IgG ELISA (EUROIMMUN, Luebeck Germany). Uzyskane wyniki poddano analizie odpowiednio dobranymi metodami statystycznymi z wykorzystaniem komputerowych pakietów programów statystycznych EPIINFO Ver. 7.2.4.0. oraz Statistica Ver 13.3.

**Analiza publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej**

1. Pierwsza publikacja jest pracą oryginalną, która ukazała się w **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, zatytułowaną „ **An epidemiological and retrospective study in a cohort qualified for SARS-CoV-2 vaccination in the region of Lower Silesia, Poland**”. Przeprowadzone przez Doktorantkę badania dały podstawy do scharakteryzowania sytuacji epidemiologicznej dotyczącej zakażenia SARS-CoV-2 w województwie dolnośląskim przed wprowadzeniem szczepień. Do badania zakwalifikowano 298 pacjentów z województwa dolnośląskiego, głównie z Wrocławia, w wieku od 21 do 69 lat; 171 ozdowieńców i 127 pacjentów, którzy nie przebyli zakażenia SARS-CoV-2. W grupie badanych ozdowieńców (n=171 pts) Doktorantka wyodrębniła 3 podgrupy: 12,28% (n=21) stanowili pacjenci, którzy bezobjawowo przebyli COVID-19, u 13.45% badanych osób (n=23 pts) pomimo przebycia zakażenia SARS-CoV-2 nie stwierdzono odpowiedzi humoralnej i nie wykryto obecności przeciwciał anty-SARS-CoV-2 IgG, natomiast u pozostałych pacjentów z grupy ozdowieńców (n=127 pts) obserwowano obecność przeciwciał anty SARS-CoV-2 IgG po przebytych wcześniej COVID-19. Szczegółowa analiza wykazała znaczące różnice wieku w poszczególnych podgrupach. Doktorantka stwierdziła, że objawy COVID-19 częściej obserwowane były u starszych pacjentów, a ciężki przebieg choroby wiązał się z występowaniem w późniejszym okresie wyższego stężenia przeciwciał anty-SARS-CoV-2-IgG. Badania Doktorantki potwierdzi-

**Katedra Chorób Zakaźnych**

ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, tel. +48 12 400 20 00, faks +48 12 400 20 17

zakazna@cm-uj.krakow.pl, www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet Jagielloński  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

ty, że osoby bez objawów COVID-19 mogą być źródłem zakażenia co stanowiło jedną z głównych przyczyn szybkiego szerzenia się pandemii, zwłaszcza w jej początkowym okresie.

2. Celem pracy **“How humoral response and side effects depend on the type of vaccine and past SARS-CoV-2 infection”**, która ukazała się na łamach **Vaccines** była ocena skuteczności szczepienia i poziomu przeciwciał anty SARS-CoV-2 IgG po pierwszej i drugiej dawce szczepienia. Należy podkreślić, że Doktorantka wykluczyła z badania pacjentów z cukrzycą, chorobami nowotworowymi, przewlekłą chorobą nerek i płuc, AIDS oraz pacjentów będących z innego powodu w immunosupresji. W badanej grupie po pierwszej dawce szczepionki dwie osoby z grupy I (ozdrowieńcy) i dwie osoby z grupy II (pacjenci, którzy nie przebyli COVID-19) nie wytworzyły przeciwciał anty-SARS-CoV-2-IgG, jednak po dwóch dawkach szczepienia u wszystkich badanych stwierdzono odpowiedź humoralną. Zarówno w grupie pacjentów, którzy przed szczepieniem nie przebyli zakażenia SARS-CoV-2, jak i w grupie ozdrowieńców obserwowano znaczny wzrost przeciwciał po podaniu pierwszej dawki, przy czym był on istotnie wyższy w grupie ozdrowieńców. Tylko u jednej z pacjentek po szczepieniu wystąpiło zachorowanie na COVID-19, co było przyczyną wykluczenia jej z badania. Wszystkie szczepionki okazały się skuteczne zarówno w grupie ozdrowieńców, jak i osób, które nie przebyły wcześniej zakażenia SARS-CoV-2. Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka stwierdziła ponadto, że w grupie ozdrowieńców, zwłaszcza młodych z wysokim poziomem przeciwciał antySARS-CoV-2-IgG korzystne może być opóźnienie podania drugiej dawki szczepionki przeciw COVID-19.

3. W kolejnej pracy opublikowanej w **Advances in Hygiene and Experimental Medicine**, zatytułowanej **„How many is good enough? An analysis of serological follow-up after vaccination against SARSCoV-2”** Doktorantka podjęła się oceny poziomu przeciwciał anty-SARS-CoV-2 IgG 6 miesięcy po podaniu drugiej dawki szczepionki mRNA, BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) w grupie osób, które nie przebyły przed szczepieniem zakażenia SARS-CoV-2 i w grupie ozdrowieńców, która w tym przypadku została podzielona na dwie podgrupy; osoby u których stwierdzano niższy poziom przeciwciał po drugiej dawce szczepionki niż po pierwszej i osoby z wyższym poziomem przeciwciał po drugiej dawce. Badanie potwierdziło skuteczność szczepień, w obu badanych grupach nikt nie zachorował na COVID-19 w trakcie 6 miesięcznej obserwacji. Doktorantka wykazała, że przejściowe obniżenie poziomu prze-

Katedra Chorób Zakaźnych

ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, tel. +48 12 400 20 00, faks +48 12 400 20 17

zakazna@cm-uj.krakow.pl, www.cm-uj.krakow.pl



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

ciwiał w grupie ozdrowieńców, obserwowane u niektórych osób po drugiej dawce szczepionki, nie wpływa na odpowiedź poszczepienną w późniejszym okresie. W przeprowadzonym badaniu lek. Monika Stępień poszukiwała czynników mogących mieć wpływ na utrzymywanie się poziomu przeciwciał anty SARS-CoV-2 IgG, takich jak palenia papierosów czy wcześniejsze szczepienie przeciwko grypie. W przeciwieństwie do innych badaczy Doktorantka nie zaobserwowała wpływu szczepień przeciw grypie na utrzymywanie się wyższego poziomu przeciwciał anty-SAR-CoV-2, chociaż jak sama podkreśliła może to być wynikiem stosunkowo małej grupy badanej.

Podsumowując stwierdzam, że lek. Monika Stępień w pełni zrealizowała cele pracy, wykazała się umiejętnością organizacji pracy badawczej, opanowała posługiwanie się warsztatem naukowym, zaprezentowała umiejętność krytycznej oceny wyników i dyskusowania ich z opiniami innych badaczy. Analiza przedłożonej do recenzji rozprawy doktorskiej wyraźnie wskazuje, że Doktorantka dysponuje obszerną wiedzą z zakresu chorób zakaźnych. W pracy można zauważyć stałe śledzenie doniesień naukowych z całego świata, które pozwoliło na staranne formułowanie wniosków i umiejętne przeprowadzenie polemiki naukowej. Zwraca uwagę ostrożny i jednocześnie krytyczny stosunek Doktorantki do analizowanych publikacji i stałe konfrontowanie doniesień innych autorów z własnymi obserwacjami. Na podkreślenie zasługuje zaplanowanie i prowadzenie badań w okresie pandemii.

**Uwagi recenzenta:**

W trakcie opisywania metodologii badania dotyczącej oceny odpowiedzi humoralnej na szczepienie, cenne byłoby podanie czułości i swoistości stosownego testu anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA, oraz informacji powyżej jakiego poziomu przeciwciał anty-SARS-CoV-2- IgG wynik traktowany jest jako dodatni. Powyższe uwagi w żadnym stopniu nie umniejszają wartości merytorycznej pracy, która stanowi istotny i oryginalny wkład do badań nad szczepieniami przeciw COVID-19.

Katedra Chorób Zakaźnych

ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, tel. +48 12 400 20 00, faks +48 12 400 20 17  
zakazna@cm-uj.krakow.pl, www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

**Podsumowanie recenzji**

Na podstawie dokonanej recenzji przedłożonej do oceny rozprawy doktorskiej lek. Moniki Stępień stwierdzam, że **rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. ART. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj.Dz. U. 2018 poz 1668)** i dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Moniki Stępień do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Z całą przyjemnością stwierdzam, że praca ta ma wysoki poziom naukowy i zasługuje na wyróżnienie.

Z wyrazami szacunku,

Katedra Chorób Zakaźnych

ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, tel. +48 12 400 20 00, faks +48 12 400 20 17

zakazna@cm-uj.krakow.pl, www.cm-uj.krakow.pl