

Dr hab. n. med. Ewa Gruszevska
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Zakład Diagnostyki Biochemicznej

Recenzja rozprawy doktorskiej

mgr Pawła Kozłowskiego

pt. „Ocena markerów uszkodzenia śródbłonna i rozwoju autoimmunizacji

po zakażeniu SARS-CoV-2

u osób nieobciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka”

Promotor pracy: prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Olga Ciepiela

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 20.03.2024 roku przedstawiono mi do oceny rozprawę doktorską na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne Pana mgr Pawła Kozłowskiego pt. „Ocena markerów uszkodzenia śródbłonna i rozwoju autoimmunizacji po zakażeniu SARS-CoV-2 u osób nieobciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka”, której podstawę stanowią trzy publikacje:

1. Kozłowski P, Śmiarowski M, Przyborska W, Zemlik K, Małeczka-Giełdowska M, Leszczyńska A, Garley M, Ciepiela O: Mild-to-moderate COVID-19 convalescents may present pro-longed endothelium injury. *Journal of Clinical Medicine* 2022;11(21):6461. <https://doi.org/10.3390/jcm11216461>

2. Kozłowski P, Lulek M, Skwarek A, Śmiarowski M, Malecka-Gieldowska M, Ciepiela O: *Mild-to-moderate COVID-19 does not predispose to the development of autoimmune rheumatic diseases or autoimmune-based thrombosis. Scandinavian Journal of Immunology* 2023;98(5):e13313. <https://doi.org/10.1111/sji.13313>
3. Kozłowski P, Leszczyńska A, Ciepiela O: *Long COVID definition, symptoms, risk factors, epidemiology and autoimmunity - a narrative review. American Journal of Medicine Open* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.ajmo.2024.2024.100068>

Rozprawa doktorska mgr Pawła Kozłowskiego ma charakter opracowania opartego o zbiór monotematycznych artykułów naukowych, w których Doktorant jest pierwszym autorem a współautorzy określają swój procentowy udział. W skład zbioru wchodzi już opublikowane dwie prace oryginalne pełnotekstowe oraz jedna praca przeglądowa, przyjęta do druku po recenzjach (*Journal Pre-proof*). Sumaryczny wskaźnik oddziaływania prac oryginalnych (IF) wynosi 7,6, a liczba punktów ministerialnych to 210, natomiast dla pracy przeglądowej Doktorant podaje tylko 5 punktów ministerialnych. Wysoki IF włączonych w skład rozprawy publikacji oryginalnych podkreśla wysoki poziom naukowy rozprawy, gdyż zostały one uprzednio poddane wymagającym procesom recenzowania przez międzynarodowe zespoły ekspertów, spełniając tym samym wymagania stawiane w światowych czasopismach naukowych.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska liczy 164 strony i składa się z kilkunastu części: słowa kluczowe, wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, spis treści, wykaz stosowanych skrótów, streszczenia (w języku polskim i angielskim), wstęp, założenia i cel pracy, kopie opublikowanych prac (kopie trzech artykułów), podsumowanie z wnioskami, piśmiennictwo, kopia opinii Komisji Bioetycznej, oświadczenia współautorów publikacji wraz z szacunkowym określeniem ich procentowego wkładu oraz spisy (rycin i tabel). Właściwą treść rozprawy rozpoczyna wstęp teoretyczny, w którym w sposób syntetyczny i

kompleksowy Doktorant omawia zagadnienia związane z tematem rozprawy doktorskiej: przedstawia budowę i cykl replikacyjny wirusa SARS-CoV-2, charakteryzuje chorobę COVID-19 z uwzględnieniem jej ostrej postaci, zwracając uwagę na epidemiologię, czynniki ryzyka i objawy kliniczne towarzyszące „long COVID”. Natomiast w dalszej części tego rozdziału skupia się na uszkodzeniu śródbłonna oraz procesach, których zakłócenie może sprzyjać autoimmunizacji w następstwie infekcji wirusem SARS-CoV-2.

Głównym założeniem i celem rozprawy doktorskiej Pana mgr Pawła Kozłowskiego było ustalenie czy u osób, które nie są obciążone dodatkowymi czynnikami ryzyka, zakażenie wirusem SARS-CoV-2 może wpływać na rozwój odległych powikłań wynikających z uszkodzenia śródbłonna naczyń oraz rozwój chorób o podłożu autoimmunizacyjnym i zaburzeń hemostazy. Cele szczegółowe pracy zostały sformułowane jasno i poprawnie, jedynie w przypadku celu nr 1 i 2 sugerowałabym dodanie słowa „...stopnia uszkodzenia”. Natomiast sam pomysł Autora dotyczący pogłębienia wiedzy na temat czynników, które mogą być pomocne w diagnostyce odległych konsekwencji zakażenia wirusem SARS-CoV-2 u osób bez dodatkowego obciążenia czynnikami ryzyka, uważam za bardzo interesujący i istotny z punktu praktyki klinicznej.

Badania przeprowadzono na grupie 294 honorowych dawców krwi w okresie od sierpnia 2021 roku do kwietnia 2022 roku, w tym 215. z obecnymi w surowicy przeciwciałami przeciwko białku N wirusa, którzy stanowili grupę badaną oraz 79., w surowicy których nie wykryto przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2, stanowili oni grupę kontrolną. W obu grupach zbadano stężenie markerów aktywacji i uszkodzenia śródbłonna oraz glikokaliksu (ICAM-1, VCAM-1, selektyny E, syndekanu-1), a także oceniono obecność przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwko β 2-glikoproteinie I. W pierwszej pracy pt. „*Mild-to-moderate COVID-19 convalescents may present pro-longed endothelium injury*” wykazano, iż u osób nieobciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, po minimum 6

miesiącach od ustąpienia objawów choroby COVID-19, obserwuje się cechy przetrwałej aktywacji i uszkodzenia śródbłonka z prawdopodobnie utrzymującym się zaburzeniem struktury glikokaliksu. Z kolei w drugiej pracy pt. „*Mild-to-moderate COVID-19 does not predispose to the development of autoimmune rheumatic diseases or autoimmune-based thrombosis*” dokonano analizy częstości występowania przeciwciał ANA oraz przeciwciał przeciwko β 2-glikoproteinie 1. Wykazano, iż infekcja wirusem SARS-CoV-2 nie spowodowała, w czasie nie krótszym niż 6 miesięcy od ustąpienia objawów choroby COVID-19, powstania fenotypu autoimmunizacyjnego u osób zdrowych nieobciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, jak również, iż nie istnieje u nich zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych spowodowanych autoimmunizacyjną odpowiedzią ustroju. Jednakże, co sugeruje sam Doktorant, badania należałoby przeprowadzić w dłuższym przedziale czasowym. Publikacja przeglądowa przyjęta do druku w *American Journal of Medicine Open* pt. „*Long COVID definition, symptoms, risk factors, epidemiology and autoimmunity - a narrative review*.” w przejrzysty sposób systematyzuje informacje na temat wzajemnego oddziaływania wirusa SARS-CoV-2 z układem odpornościowym człowieka oraz wpływu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na rozwój fenotypu autoimmunizacyjnego.

Doktorant dokonał wnikliwego podsumowania wyników pochodzących z prac oryginalnych i poprawnie sformułował wnioski rozprawy doktorskiej, które w pełni odpowiadają na postawione wcześniej cele pracy. Ze względu na funkcję Recenzenta sugerowałabym zastąpienie użytych w tej części pracy sformułowań, takich jak zbyt ogólnikowego „...ludzi ogólnie zdrowych.”, czy „...dawstwo krwi”, które to w pracy naukowej brzmią nieco niezręcznie. Ponadto Pan mgr Paweł Kozłowski słusznie zauważa ograniczenia przeprowadzonych badań, jednak uczciwe i krytyczne ich przedstawienie świadczy o dojrzałości naukowej Doktoranta. Tematyka rozprawy jest bardzo aktualna i

dostarcza informacji o mało jeszcze znanych odległych następstwach klinicznych COVID-19.

Wybór tematu pracy został dobrze uzasadniony a jej wartość merytoryczną oceniam wysoko.

Rozprawa doktorska mgr Pawła Kozłowskiego została starannie zaplanowana i rzetelnie zrealizowana. Poszczególne części rozprawy Doktorant opracował na podstawie 228 pozycji piśmiennictwa stanowiących doniesienia z lat 1966 - 2024, z czego ok. 81% stanowią prace pochodzące z ostatnich 5 lat. Z obowiązku Recenzenta chciałabym przedłożyć pojedyncze sugestie, głównie redakcyjne, które mogą prowadzić do udoskonalenia pracy. Poza już wcześniej wspomnianymi, sugerowałabym aby słowa kluczowe umieścić odpowiednio po streszczeniach w języku polskim i angielskim, nazwy anglojęzyczne zapisać kursywą, w wykazie skrótów w przypadku wyjaśnień białek wirusa SARS-CoV-2 do nazw anglojęzycznych dopisać słowo „*protein*”, gdyż są to białka: płaszcz, membrany, nukleokapsydu i kolca, czyli „*spike protein*” zamiast „*surface*” oraz usunąć występujące przed i po tabeli I puste strony nr 26 i 28. Pragnę jednak stanowczo podkreślić, iż wskazane przeze mnie drobne niedociągnięcia redakcyjne nie ujmują w żaden sposób merytorycznej jakości rozprawy doktorskiej.

Podsumowując uważam, iż przedłożona do recenzji rozprawa doktorska jest przemyślaną oraz dobrze zaprojektowaną pracą o dużej wartości klinicznej i zawiera wymagane elementy rozprawy doktorskiej. Autor wykazał się aktualną wiedzą, umiejętnie posłużył się metodami analitycznymi aby zrealizować zaplanowane cele oraz dokonał analizy statystycznej i interpretacji jej wyników, które zostały przedstawione w sposób logiczny, rzetelny i konsekwentny, co wskazuje na umiejętność Pana mgr Pawła Kozłowskiego do samodzielnego projektowania i prowadzenia prac badawczych. Potwierdzony przez współautorów wysoki procentowy udział Doktoranta (odpowiednio: 55%, 65% i 55%) w powstanie artykułów stanowiących cykl prac świadczy o znaczącym wkładzie w ich powstanie. Stwierdzam zatem, że rozprawa doktorska autorstwa Pana mgr Pawła

Kozłowskiego pt. „Ocena markerów uszkodzenia śródbłónka i rozwoju autoimmunizacji po zakażeniu SARS-CoV-2 u osób nieobciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z 2018 r., poz. 1668). W związku z powyższym wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pana mgr Pawła Kozłowskiego do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.



dr hab. n. med. Ewa Gruszevska