



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"

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr Pawła Kozłowskiego jest zbiorem 3 opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych dotyczących wpływu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na komórki i funkcje śródbłonna oraz rozwój autoimmunizacji u osób, które nie były obciążone dodatkowymi czynnikami ryzyka. Cykl publikacji stanowią 2 oryginalne prace doświadczalne oraz 1 praca poglądowa, opublikowane w recenzowanych zagranicznych czasopismach naukowych o łącznej punktacji IF=7,6 (215 pkt. MNiSW). We wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym autorem.

Rozprawę doktorską rozpoczyna prezentacja cyklu prac i danych bibliograficznych publikacji, następnie spis treści oraz wykaz stosowanych skrótów w porządku alfabetycznym. Stosowane w pracy skróty są w większości angielskie i ich rozwinięcia zostały przedstawione poprawnie zarówno w j.polskim jak i angielskim. Niewielka uwaga dotyczy właściwego tłumaczenia skrótu "MR-proADM", które powinno brzmieć "środkowy fragment propeptydu adrenomeduliny". Kolejne rozdziały stanowią streszczenia pracy w j.polskim i angielskim, które są przejrzyste i spójne. Następnie, Doktorant opisuje skalę problemu dotyczącego zagadnienia we wstępie, który jest wprowadzeniem do założeń i celów pracy. Wstęp wzbogacają piękne ryciny wykonane z dużą starannością graficzną i merytoryczną.

Celem przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej było pogłębienie wiedzy na temat wpływu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na komórki śródbłonna oraz rozwój autoimmunizacji u osób nieobciążonych innymi czynnikami ryzyka. Cel i hipotezy badawcze zostały sformułowane prawidłowo. W opisie hipotezy badawczej znalazło się jednakże zdanie, które wydaje się wykraczać poza możliwości badawcze Doktoranta chodzi mianowicie o szacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia odległych następstw choroby COVID-19 w grupie badanych osób. Cele szczegółowe są rozszerzeniem celu głównego, Doktorant przedstawił 4 cele szczegółowe, które w opinii recenzenta, można ograniczyć do dwóch tj.

1. Ocena związanego z zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 uszkodzenia komórek śródbłonna i glikokaliksu
2. Ocena częstości występowania fenotypu autoimmunizacyjnego u ozdowieńców.

Ocenie podlegają następujące prace (sumaryczny IF 7,6; MNiSW 215)

1. Mild-to-Moderate COVID-19 Convalescents May Present Pro-Longed Endothelium Injury. Autorzy: Paweł Kozłowski, Marcin Śmiarowski, Wiktoria Przyborska, Karolina Zemlik, Milena Małecka-Gieldowska, Aleksandra Leszczyńska, Marzena Garley, Olga Ciepiela. Opublikowana w Journal of Clinical Medicine 2022, 11, 6461. <https://doi.org/10.3390/jcm11216461>. IF= 3,9; MNiSW 140.
2. Mild-to-moderate COVID-19 does not predispose to the development of autoimmune rheumatic diseases or autoimmune- based thrombosis. Autorzy: Paweł Kozłowski, Michalina Lulek, Agata Skwarek,



Marcin Śmiarowski, Milena Małecka-Giełdowska, Olga Ciepiela. Opublikowana w *Scandinavian Journal of Immunology* 2023; 00:e13313. <https://doi.org/10.1111/sji.13313>. IF= 3,7; MNISW 70.

3. Long COVID definition, symptoms, risk factors, epidemiology and autoimmunity – A narrative review. Autorzy: Paweł Kozłowski, Aleksandra Leszczyńska, Olga Ciepiela. Praca opublikowana w *American Journal of Medicine Open* 2024; Volume 11, June 2024, 100068. <https://doi.org/10.1016/j.ajmo.2024.100068>. MNISW 5.

Pierwsza z prac oryginalnych mgr Pawła Kozłowskiego i wsp. "Mild-to-Moderate COVID-19 Convalescents May Present Pro-Longed Endothelium Injury" dotyczy potencjalnego długoterminowego uszkodzenia śródbłonna u osób, które wyzdrowiały po łagodnym lub umiarkowanym przebiegu choroby COVID-19. Wyniki badań przeprowadzonych w tej pracy sugerują, że u rekonwalescentów może występować długotrwała dysfunkcja śródbłonna, co może mieć długoterminowy wpływ na stan zdrowia układu sercowo-naczyniowego. Badanie wykazało znacząco wyższy poziom E-selektyny lecz niższy syndekanu-1 u osób po przebyciu COVID-19 w porównaniu z grupą kontrolną, co może wskazywać na trwałą aktywację i uszkodzenie śródbłonna.

Obserwacje mgr Kozłowskiego i wsp. dotyczące roli syndekanu-1 u pacjentów po przebyciu COVID-19 zostały wykorzystane w niedawno opublikowanej metaanalizie (Ghondaghsaz, E., Khalaji, A., Norouzi, M. et al. The utility of syndecan-1 circulating levels as a biomarker in patients with previous or active COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 23, 510 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08473-90>), w której spośród 3 prac dotyczących syndekanu-1, w jednym badaniu odnotowano znacznie wyższy poziom syndekanu-1, podczas gdy w drugim odnotowano znacznie niższy poziom syndekanu-1 u pacjentów z COVID-19. Choć liczba badań była niewielka, wyniki tej metaanalizy mogą wskazywać, że uszkodzenie glikokaliksu występuje częściej w aktywnej fazie choroby i ustępuje po przebyciu COVID-19. Zatem oznaczanie syndekanu-1 jako biomarkera funkcji śródbłonna może mieć mniejsze znaczenie prognostyczne u pacjentów po przebyciu COVID-19 czego dowodzi również praca mgr Kozłowskiego. Niemniej jednak, badanie podkreśla znaczenie monitorowania stanu naczyń krwionośnych u osób, które przeżyły COVID-19, nawet tych, u których objawy były łagodne do umiarkowanych, ponieważ mogą być one narażone na ryzyko długotrwałej dysfunkcji śródbłonna.

W drugiej pracy pt. "Mild-to-moderate COVID-19 does not predispose to the development of autoimmune rheumatic diseases or autoimmune-based thrombosis"; opublikowanej w *the Scandinavian Journal of Immunology*, mgr Paweł Kozłowski wraz z współautorami, podjął się próby zbadania czy choroba COVID-19 o przebiegu łagodnym do umiarkowanego zwiększa ryzyko rozwoju chorób autoimmunologicznych. W badaniu wzięły udział 294 osoby dorosłe, w tym 215 osób po przebyciu COVID-19 oraz 79 zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną. Metodyka badań została dobrze opisana. Autorzy zaobserwowali niższą częstość występowania przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) u osób po przebyciu COVID-19 w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną oraz brak istotnej obecności przeciwciał przeciwko beta-2-glikoproteinie I (beta2-GPI) w obu grupach. Wyniki te sugerują, że łagodny do umiarkowanego COVID-19 nie prowadzi do rozwoju chorób reumatycznych ani zakrzepicy o podłożu autoimmunologicznym przez co najmniej sześć miesięcy po zakażeniu. Jak Autor słusznie wskazuje, ograniczeniem tej pracy jest brak dokładnych danych dotyczących badanych osób, w tym wieku i płci oraz statusu immunologicznego przed przebiegiem choroby COVID-19 (w kontekście



oznaczanych przeciwciał). Proszę by Doktorant odniósł się do tych uwag i ewentualnego wpływu ww. czynników na rozwój chorób autoimmunologicznych.

W trzeciej z prac, która jest pracą poglądową pt. "Long COVID definition, symptoms, risk factors, epidemiology and autoimmunity – A narrative review"; opublikowanej w American Journal of Medicine Open; Doktorant zebrał i podsumował informacje na temat wzajemnego oddziaływania wirusa SARS-CoV-2 z układem immunologicznym oraz wpływ zakażenia wirusem na rozwój autoimmunizacji. Podsumowane w pracy dane literaturowe mogą wskazywać na związek pomiędzy ciężkim przebiegiem choroby COVID-19 a obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych bez zwiększenia ryzyka incydentu zakrzepowo-zatorowego. Ponadto, w artykule zebrano informacje dotyczące wpływu zakażenia wirusem na rozwój odległych powikłań znanych jako „long COVID”. Artykuł czyta się z przyjemnością i jest on realnym podsumowaniem tematyki przedstawionej w rozprawie doktorskiej. Pewien niedosyt pozostawia niewielka punktacja czasopisma, lecz nie ujmuje to absolutnie walorów merytorycznych pracy oraz wkładu Doktoranta w jej powstanie.

Rozprawę doktorską kończy podsumowanie a następnie wnioski. Na podstawie przedstawionego celu rozprawy Doktorant sformułował trzy główne wnioski, które z wyjątkiem ostatniego wniosku wynikają bezpośrednio z przeprowadzonych badań i ściśle odpowiadają tematyce publikacji.

Rozprawę kończy rozdział poświęcony piśmiennictwu, zawierający 228 pozycji literaturowych, a następnie opinia Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia współautorów publikacji. Rozprawę zamyka spis rycin oraz tabel.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że mgr Paweł Kozłowski jest pierwszym autorem we wszystkich publikacjach przedstawionych do rozprawy a jego wkład w powstanie tych prac wynosi w zależności od pracy 55% i 65%.

Podsumowując, stwierdzam że przedstawiony w ramach rozprawy doktorskiej cykl publikacji stanowi oryginalny i wartościowy dorobek naukowy. Doktorant posiada wiedzę merytoryczną oraz praktyczną do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Rozprawa doktorska mgr Pawła Kozłowskiego pt: . "Ocena markerów uszkodzenia śródbłonna i rozwoju autoimmunizacji po zakażeniu SARS-CoV-2 u osób nieobciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka" stanowi oryginalne rozwiązanie problemu i spełnia wszystkie wymagania zwyczajowe i ustawowe, stawiane rozprawom doktorskim w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych, określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2022 r., poz. 574). W związku z powyższym mam zaszczyt pozytywnie ocenić rozprawę doktorską mgr Pawła Kozłowskiego i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie mgr Pawła Kozłowskiego do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.