

Bytom 19.12.2023

Katedra i Zakład
Podstawowych Nauk
Medycznych

Wydział Zdrowia
Publicznego w
Bytomiu

Śląski Uniwersytet
Medyczny w
Katowicach

41-902 Bytom,
ul. Piekarska 18
www.sum.edu.pl

KIEROWNIK

dr hab. n. med. Brygida
Adamek

tel.: (+48 32) 39 76 546

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 39 76 545
ppnsekretariat@sum.edu.pl



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

dr hab. n. med. Brygida Adamek

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych

Wydziału Zdrowia Publicznego Bytomiu

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

magister **Diany Martonik**

pt.

„Wpływ leczenia immunomodulującego na przebieg burzy cytokinowej
u pacjentów z COVID-19”

napisanej pod kierunkiem

dr hab. n.med. Anny Parfieniuk- Kowedy

i promotora pomocniczego **dr Magdaleny Rogalskiej**

Wybuch pandemii spowodowanej gwałtownie szerzącym się zakażeniem nowym koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus -2, SARS-CoV-2), był wydarzeniem wstrząsającym dla globalnej populacji. Wywołany zakażeniem zespół objawów określanych, jako choroba koronawirusowa 2019 (Coronavirus Disease - 19, COVID-19) mógł przypominać dolegliwości towarzyszące innym tak zwanym „chorobom przeziębieniowym”. U części chorych jednak, w efekcie szybkiej eskalacji zaburzeń funkcjonowania układu oddechowego i wtórnie innych narządów, rozwijał się ciężki stan kliniczny, prowadzący do zgonu lub trudnych do pełnego oszacowania późnych następstw. Nowe, groźne zjawisko stało się czynnikiem mobilizującym nie tylko rządy państw i systemy opieki zdrowotnej, ale również liczne zespoły badawcze, zbiorowym wysiłkiem poszerzające



naszą wiedzę na temat jego kluczowych aspektów epidemiologicznych, diagnostycznych i klinicznych. W ten nurt wpisuje się również przedłożona mi do recenzji rozprawa. Pomimo, iż 5 maja 2023 roku Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organisation, WHO) wydała oświadczenie, iż COVID-19 stał się chorobą o stabilnym przebiegu i nie stanowi już zagrożenia zdrowia publicznego wymagającego nadzwyczajnych działań na szczeblu międzynarodowym, podkreślono, iż nadal obserwowane są zakażenia, reinfekcje i zgony. Powyższa ocena znajduje odzwierciedlenie również w danych krajowych: do chwili obecnej – połowa grudnia 2023 roku – zarejestrowane w Polsce od początku ogłoszenia stanu epidemii zakażenia dotyczyły ponad 6 600 tys. osób, spośród których zmarło ponad 120 000. Co więcej, w ponad 200 000 przypadkach odnotowano ponowne zakażenia. Mniej ściśle monitorowanie zakażeń pozwala na wyciągnięcie ostrożnych wniosków, iż nie wszystkie przypadki – zwłaszcza te o lekkim przebiegu – znajdują odbicie w danych statystycznych. Przedstawione okoliczności stanowią mocne uzasadnienie dla prowadzenia badań w tym obszarze, a każda obserwacja poszerzająca nasze zrozumienie mechanizmów składających się na przebieg zakażenia może mieć znaczenie dla opracowania bardziej skutecznych metod postępowania diagnostycznego i terapeutycznego.

Rozprawa doktorska ma postać zwięzłego dokumentu składającego się z 63 numerowanych stron. Spis treści jest czytelny, wyraźnie oddający podział treści pracy. Jej *meritum* stanowią dwie prace opublikowane w periodykach o międzynarodowym zasięgu, których łączna wartość wyrażona współczynnikiem oddziaływania (Impact Factor, IF) wynosi 14,966; natomiast według kryteriów Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) – 280 punktów. Jedna pozycja ma charakter pracy przeglądowej, druga jest pracą oryginalną. W każdym przypadku Pani magister Diana Martonik jest ich pierwszym autorem – odpowiednio, w gronie czterech i sześciu Współautorów. Załączona dokumentacja zawiera oświadczenia pozostałych twórców, podkreślające jej znaczący – kolejno: 80% i 70% – udział w ich przygotowaniu (strony: 54 – 63). Zamieszczone publikacje poprzedza analiza bibliometryczna całokształtu dorobku naukowego Autorki z wyróżnieniem prac stanowiących podstawę do ubiegania się o tytuł naukowy doktora oraz pozostałych, informując o ich sumarycznej wartości 45,197 IF i 1220 punktów MEiN.

Istotną częścią pracy, zamieszczoną również przed zasadniczymi publikacjami, jest zwięzłe przedstawienie podstaw pracy badawczej Autorki, która ostatecznie przybrała postać

drugiej pozycji piśmiennictwa włączonej do rozprawy. W tym fragmencie na niespełna trzech stronach zawarto Wstęp, oparty na 17 pozycjach aktualnej literatury przedmiotu. Ta część wprowadza w zagadnienia immunopatologii zakażeń wirusowych. Szczególną uwagę poświęcono zjawiskom obserwowanym w przebiegu zakażeń SARS-CoV-2 i eskalującym objawy COVID-19. Autorka podkreśla, iż to właśnie mechanizmy odpowiedzi immunologicznej, indywidualnie zmienne pomimo wspólnego schematu uruchamiania odpowiedzi nieswoistej i następnie swoistej, kreują przebieg choroby. Przypadki, w których reakcja na infekcję przebiega w sposób wygórowany i gwałtowny, manifestują się jako ostra choroba układu oddechowego z wtórnymi powikłaniami wielonarządowymi i cechują istotnym odsetkiem zgonów. Fazę nadmiernej odpowiedzi immunologicznej przyjęto określać jako „burzę cytokinową”, co podkreśla wiodącą rolę cząstek sygnałowych w patogenezie zjawisk obserwowanych w przebiegu COVID-19. Niemniej, źródłem cytokin pozostają aktywowane zakażeniem wirusowym komórki – tu więcej uwagi Autorka poświęca pomocniczym limfocytom T tworzącym subpopulację określaną, jako Th17. Tak zarysowana podstawa teoretyczna stanowi uzasadnienie dla podjęcia badań własnych, ale również tłumaczy poszerzenie zagadnienia roli odpowiedzi typu Th17 w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 i rozwoju objawów chorobowych w postaci pracy przeglądowej, stanowiącej pierwszą pozycję włączoną do niniejszej rozprawy.

Cel działań badawczych Autorki, koncentrującej się na parametrach ilustrujących przebieg reakcji immunologicznej w odpowiedzi na zakażenie SARS-CoV-2, ujęty został w trzech punktach. Na podstawie projektu badania przedstawionego do oceny Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku uzyskano zgodę Komisji na jego przeprowadzenie (str. 53 dokumentu).

Dla realizacji Celu pracy przyjęto schemat postępowania opisany w rozdziale Materiał i metody. Zawiera on skróconą informację na temat rekrutacji grupy badanej i kontrolnej opis procedur laboratoryjnych, jakie zastosowano dla oceny parametrów składających się na realizację Celu pracy. W tym miejscu pozwolę sobie na dwa pytania:

- 1- jakie założenie – w kontekście Celu pracy - było podstawą do zrekrutowania do grupy kontrolnej ochotników po przebyciu szczepieniu przeciwko SARS-CoV-2?
- 2- z czego wynikał wybór piątego dnia leczenia jako momentu kolejnego pobrania krwi do oceny parametrów założonych w metodyce pracy?

Wyjaśnienia podstaw takiego wyboru nie zawiera ani opis rozdziału, ani artykuł, w którym opublikowano uzyskane wyniki.

Rozdział opisujący Wyniki podsumowuje najważniejsze obserwacje poczynione w toku realizacji projektu, odwołując się do odpowiednich fragmentów publikacji, która stanowi drugą z pozycji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej.

Jako osoba podążająca za narracją Autorki, zaproponowałabym nieco inną kolejność Celów pracy – 2, 3 a następnie 1; taka wydaje się bardziej zasadna ze względu na sekwencję zjawisk: najpierw oceniamy parametry związane ze zjawiskami immunologicznymi, następnie analizujemy, w jaki sposób ulegały modyfikacji pod wpływem zastosowanego leczenia. Zgodnie z zasadą, iż Wnioski powinny odpowiadać Celom, zaproponowana modyfikacja pociągnęłaby za sobą zmianę kolejności sformułowanych Wniosków: najpierw obserwacje zawarte w punkcie 2 i 3, następnie punkt 1.

Szczególnie frapująca jest druga część Wniosku nr 3, wskazująca, iż ukierunkowanie leczenia na odpowiedź typu Th17 może złagodzić nasilenie reakcji zapalnej u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19. Powstaje pytanie:

3- czy obecnie mamy jakiegokolwiek możliwości, żeby wdrożyć/zrealizować taką strategię?

Zamieszczone Streszczenia w języku polskim i angielskim odnoszą się do treści działań badawczych Autorki i nie zachowując reguł streszczeń ustrukturalizowanych stanowią raczej zwarte podsumowanie wcześniej zredagowanych rozdziałów.

Praca „**The Role of Th17 Response in COVID-19**” powstała przy współdziałaniu trzech innych Autorów, a poświadczony udział Doktorantki stanowił 80%. Pozycja „**Effect on antiviral and immunomodulatory treatment on a cytokine profile in patients with COVID-19**” została opublikowana w gronie sześciu osób, w którym wkład pracy pierwszej Autorki stanowił 70%. Wartość merytoryczną tych prac potwierdziły Redakcje publikujących je periodyków i w moim przekonaniu ta kwestia nie wymaga dodatkowej opinii recenzenta.

Na koniec, na mocy obowiązku wynikającego z powołania mnie do roli recenzenta pozwolę sobie na kilka uwag redakcyjnych:

- w mojej opinii pomocne byłoby zamieszczenie na początku pracy wykazu skrótów używanych terminów z ich pełnym rozwinięciem w języku polskim i angielskim; terminologia używana dla opisu zjawisk immunologicznych ma swoją specyfikę i możliwość sięgnięcia do pełnego zestawienia używanych pojęć stanowiłaby ułatwienie dla czytającego;

- w tabeli zawierającej zestawienie publikacji zasadne wydaje się użycie aktualnej nazwy Ministerstwa Edukacji i Nauki;

- w rozdziale Wyniki pierwszy akapit kieruje czytającego do Tabeli 1, wskazując jej lokalizację na stronie 31 rozprawy – co staje się wyzwaniem wobec braku konsekwentnej numeracji stron według takiego porządku; strony, które zawierają opublikowane artykuły zostały wkomponowane w całość dokumentu z numerami zgodnymi z numeracją stron materiału źródłowego. Analogicznie – nie jest oczywistym znalezienie przywołanych w tej części pracy następnych Tabel i Rycin – czytający kierowany jest kolejno do stron: 32, 46, 33, 34, 36, 38. Numerowanie stron w dokumencie jest prowadzone do strony 16, potem zamieszczone są wydruki publikacji stanowiących podstawę rozprawy z przypisaną do nich numeracją, po czym zamieszczono stronę 47 i następne; znalezienie wskazanych stron możliwe jest tylko metodą każdorazowego sprawdzania treści.

Powyższe uwagi mają charakter porządkowy, a sformułowane wcześniej pytania wynikają głównie z dociekań poznawczych zainteresowanego tematyką recenzenta; nie stanowią tym samym podważenia wysokiej wartości merytorycznej ocenianej pracy.

W podsumowaniu, stwierdzam, iż przedłożona mi do recenzji rozprawa pt. „**Wpływ leczenia immunomodulującego na przebieg burzy cytokinowej u pacjentów z COVID-19**” spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t. j. Dz. U. z 2022r. poz. 574). Niniejszym składam wniosek do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie jej Autorki, magister Diany Martonik, do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyroczni 'soco'ku

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Podstawowych Nauk Medycznych
Instytutu i Centrum Diagnostyki i Terapii w Katowicach
[Signature]
mgr inż. med. Dżylda Adamek