



Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: Prof. dr hab. med. Alicja Wiercińska-Drapała

Wojewódzki Szpital Zakaźny, ul. Wolska 37 01-201 Warszawa

Tel: 022-5533222 faks: 022-6310535 e-mail: awiercinska@gmail.com

Warszawa, 10.05.2024r

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Justyny Adamczuk pt „Ocena obecności przeciwciał anti-SARS-CoV-2 u rekonwalescentów po COVID-19”

W ostatnich latach nowo pojawiające się choroby wirusowe stały się głównym zagrożeniem dla zdrowia publicznego na całym świecie. O wybuchu nowego koronawirusa zgłoszono początkowo Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) 31 grudnia 2019, a już pod koniec stycznia 30 stycznia 2020 r. WHO ogłosiła tę epidemię wirusową stanem zagrożenia zdrowia publicznego o zasięgu międzynarodowym. Pandemia choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19) wywarła ogromny wpływ na życie ludzkie. Wiedza dotycząca choroby pełni kluczową rolę w kształtowaniu decyzji zdrowotnych i politycznych. Dość dobrze poznane są drogi transmisji wirusa oraz objawy kliniczne choroby będące skutkiem zakażenia. Obecnie dużym problemem jest zdrowotnym, interdyscyplinarnym jest zespół po przebyciu zakażenia SARS-COV-2 – nazwany – *long COVID*. Rozwój diagnostyki COVID-19 na przestrzeni czasu był niezwykle dynamiczny i kluczowy w walce z pandemią.

Obecnie mamy wiele narzędzi diagnostycznych COVID-19 do których należą badania metodą PCR, testy antygenowe, badania serologiczne. Wykrywanie

przeciwciał można wykorzystać jako narzędzie diagnostyczne w późniejszych momentach przebiegu choroby, gdy zmniejsza się czułość metody RT-PCR. W wielu chorobach wirusowych przeciwciała IgG pozostają wykrywalne po ustąpieniu infekcji, co służy często wykorzystuje się w badaniach epidemiologicznych oceniających seroprewalencję. Badania przeciwciał stosuje się często również w celu zdiagnozowania przyszłego narażenia na patogen, w tym u pacjentów którzy przebyli infekcje bezobjawowo. Testy serologiczne niosą także teoretyczną możliwość poinformowania danej osoby o jej ochronie immunologicznej przed ponownymi infekcjami. Jednakże kinetyka przeciwciał w przebiegu SARS-COV-2 pozostaje nie do końca poznana. Dlatego uważam, że podjęcie badań w tym obszarze jest bardzo istotne i aktualne z punktu widzenia naukowego i praktycznego. Temat pracy doktorskiej wpisuje się w aktualne trendy badawcze naukowców na całym świecie. Praca doktorska jest oparta o wyniki będące elementem badań finansowanych z grantu Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu OPUS 19 (UMO-2020/37/B/NZ7/03380) prowadzonego pod kierunkiem profesora Karola Kamińskiego.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska ma układ typowy, stawiany tego typu rozprawom. Wstęp jest rzeczowy, merytoryczny i systematyczny. Autorka w zwięzły sposób przedstawia najważniejsze wiadomości o COVID -19 w tym epidemiologię, patogenezę, szczegółowo opisuje obraz kliniczny choroby z podziałem na poszczególne stadia jej przebiegu. Opisuje także wszystkie dostępne metody diagnostyczne i terapeutyczne oraz powikłania występujące po przebyciu COVID-19. Przedstawia aktualne możliwości zapobiegania szczegółowo opisując zarówno badania nad nowymi technologiami w rozwoju szczepień które doprowadziły do opracowania szczepionki p/ko SARS-COV 2 jak i wskazania do ich stosowania.

Doktorantka kończy wstęp przedstawieniem dotychczasowej wiedzy na temat odpowiedzi immunologicznej w zakażeniu SARS-CoV 2 w tym rolę przeciwciał neutralizujących jak i badanie odporności poszczepiennej. Ta część pracy stanowi dogłębne opracowanie tematu, które mogłoby być wykorzystane jako samodzielna pozycja naukowa dotycząca aktualnej wiedzy na temat tego koronawirusa przydatna w kształceniu studentów i lekarzy wszystkich specjalności oraz diagnostów laboratoryjnych.

Za cel pracy badawczej, która przebiegała dwuetapowo ze względu na zmieniającą się sytuację pandemiczną a wraz z tym bardzo dynamicznie rozwijającą się wiedzę naukową doktorantka przyjęła ocenę obecności przeciwciał anti-S przeciwko SARS-CoV-2 u ozdowieńców po COVID-19 (etap pierwszy) oraz ocenę obecności przeciwciał anti-S i anti-N przeciwko SARS-CoV-2 6 miesięcy po zakażeniu COVID-19 we wszystkich falach pandemii a następnie porównanie odpowiedzi immunologicznej u pacjentów i w zdrowej populacji (etap drugi). Szczegółowe cele etapu pierwszego badań obejmowały ocenę dynamiki miana przeciwciał p/ko SARS-CoV-2 w czasie, różnice w wytwarzaniu przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 w zależności od nasilenia choroby, statusu szczepienia, oraz ocenić korelację między wytwarzaniem przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 a parametrami zapalnymi. W celu zrealizowania etapu 2 badań doktorantka postanowiła ocenić:

- częstość występowania przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 w populacji ogólnej podczas czterech fal pandemii,
- różnice w wytwarzaniu przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 między ozdowieńcami a zdrową populacją
- częstość zakażeń bezobjawowych w oparciu o status przeciwciał anti-N
- czy występują różnice w wytwarzaniu przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 w oparciu o status szczepienia

- różnice w wytwarzaniu przeciwciał w zależności od objawów w ostrej fazie choroby i sześć miesięcy po przechorowaniu.

Założone cele autorka realizowała badając łącznie 1058 pacjentów w obu etapach badania, które szczegółowo opisuje w dysertacji oraz zastosowane metody badawcze. Autorka informuje, że na badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku podając numer decyzji. Wyjaśnia także zastosowane narzędzia statystyczne, wykorzystane do analizy wyników badań laboratoryjnych badanej grupy. W mojej opinii zarówno założenia pracy jak i dobranie metod badawczych nie budzą żadnych zastrzeżeń.

Wyniki badań autorka zamieściła w oddzielnych podrozdziałach, w których przedstawiła rezultaty analizy kliniczno-laboratoryjnej badanych. Przedstawione są w postaci dziesięciu bardzo starannych tabel i 4 rycin a zamieszczone opisy znacznie ułatwiają czytelnikowi ich rozumienie. Autorka wykazała, że humoralna odpowiedź immunologiczna po zakażeniu SARS-CoV-2 utrzymuje się przez ponad 6 miesięcy. Wyniki badań doktorantki wskazują, że istotnie statystycznie wyższe miano przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 występują u pacjentów z wywiadem ciężkiego przebiegu COVID-19 i u osób zaszczepionych. Doktorantka wykazała także istotną statystycznie korelację między produkcją przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2, a nasileniem stanu zapalnego w ostrym okresie choroby oraz brak różnic w nasileniu odpowiedzi immunologicznej w zależności od płci. Bardzo istotne z punktu widzenia zdrowia publicznego jest wykazanie, że u niemal 20% osób, które nie podawały w wywiadzie przechorowania COVID-19 stwierdzano swoiste przeciwciała, a częstość ich występowania narastała w miarę trwania pandemii. Bardzo dobrze napisana dyskusja stanowi potwierdzenie wysokich umiejętności doktorantki do merytorycznego podejścia zarówno do wyników pracy własnej jak i umiejętności

dyskusja uzyskanych wyników z innymi badaczami. Jest to dowód, że kandydatka jest bardzo dobrze przygotowana do prowadzenia samodzielnej pracy naukowej.

Na podstawie przeprowadzonych badań autorka dobrze sformułowała sześć wniosków, z których za najważniejsze uważam, że osoby zaszczepione p/ko COVID-19 mają wysokie miano przeciwciał, niemal podobne do osób po przebyciu ciężkiej postaci choroby, oraz infekcja SARS-COV-2 często może przebiegać często bezobjawowo. Te wyniki pracy doktorantki są silnym argumentem naukowym konieczności powszechnych szczepień p/ko COVID-19 i powinny być wykorzystane w opracowaniu strategii promocji szczepień, bo tylko skuteczne zapobieganie zakażeniom może przyczynić się do ochrony przed infekcją. Piśmiennictwo zawiera 194 pozycje dobrze dobrane i zacytowane w tekście. W streszczeniu pracy autorka zwała najważniejsze, skompilowane informacje dotyczące dysertacji.


Przedstawiona praca doktorska jest oryginalnym dorobkiem Kandydatki, spełnia metodologiczne strukturalne i merytoryczne wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Stanowi doskonały przykład przydatnej klinicznie pracy naukowej. Swoimi badaniami Doktorantka przyczynia się ukierunkowania działań profilaktycznych i informacyjnych dotyczących SARS-CoV-2. Jest to niezwykle ważne wobec trwającej od dawna fali antyszczepionkowej także wśród lekarzy. Reasumując, jest to bardzo dobrze wykonana, nowoczesna praca badawcza dająca bardzo ważne informacje i argumenty które powinny być wykorzystane przez osoby zajmujące się zdrowiem publicznym. W dalszej części pracy naukowej doktorantki sugerowałabym analizę zależności pomiędzy poziomem swoistych przeciwciał a stosowaniem leków immunosupresyjnych i innych czynników mogących wpłynąć na odpowiedź immunologiczną np. otyłość.

Przedstawiona do recenzji rozprawa spełnia warunki określone w art. 187

ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. DzDZ.U. z 2022r. poz 574). Zwracam się z uprzejmą prośbą do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Justyny Adamczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego

KIEROWNIK

Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych
i Hepatologii


prof. dr hab. n. med. Alicja Wiercińska-Drapalo