UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

INSTYTUT PEDIATRII

KLINIKA PNEUMONOLOGII, ALERGOLOGII DZIECIĘCEJ I IMMUNOLOGII KLINICZNEJ

ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań

tel.: 61 8491313
fax: 61 8480111
e-mail: klinikapad@skp.ump.edu.pl

Prof. dr hab. n. med. n. zdr. Aleksandra Szczawińska-Popłonyk
Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej
Instytut Pediatrii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, dnia 07 września 2026

Rada Naukowa
Instytut Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka
W Warszawie

Ocena
rozprawy doktorskiej w postaci sześciu powiązanych tematycznie artykułów naukowych „Przebieg kliniczny różnych postaci ciężkiego złożonego niedoboru odporności" lek. Nel Dąbrowskiej-Leonik, z Kliniki Immunologii Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie, w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Przyjmując zaszczytną funkcję recenzenta, dokonałam oceny rozprawy doktorskiej na podstawie powołania mnie przez Radę Naukową Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka", w postępowaniu o nadanie stopnia stopnia naukowego doktora lek. Nel Dąbrowskiej-Leonik, zgodnie z uchwałą z dnia 18 czerwca 2026.
Dokumentację otrzymałam w dniu 18 sierpnia 2026.

Bibliometria
Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi cykl sześciu powiązanych tematycznie prac, z czego na cykl składają się cztery prace oryginalne i 2 opisy przypadków. Pierwsza przedstawiona do recenzji praca opublikowana została w recenzowanym czasopiśmie polskim - Pediatria Polska, pozostałe w czasopismach o zasięgu międzynarodowym – Frontiers in Immunology, Journal of Clinical Immunology oraz International Journal of Molecular Sciences. W publikacjach 1,2 i 5 doktorantka jest

pierwszym autorem publikacji, w pozostałych jest współautorem. Zgodę na włączenie publikacji do cyklu składającego się na rozprawę doktorską wyrazili wybrani współautorzy.

Łączna punktacja MNiSW opublikowanych prac składających się na rozprawę doktorską wynosi 760. Poza czasopismem Pediatria Polska, pozostałe czasopisma, w których opublikowane zostały pozostałe prace, posiadają punktację Impact Factor wynoszącą 36,686.

Struktura pracy

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma typowy układ, spełniający wymogi prac doktorskich opartych o cykl publikacji. Składa się ona z części głównej, w której omówiono zagadnienia poruszane w publikacjach, spis piśmiennictwa, kopie opublikowanych prac, zgody wybranych współautorów i zgody Komisji Bioetycznej. Na początku rozprawy, po spisie treści, zamieszczono streszczenia w języku polskim i angielskim oraz, w trzecim punkcie, cel pracy. Wykaz używanych skrótów stanowi kolejny element pracy, choć dla czytelnika ułatwieniem w poruszaniu się w tekście korzystniejsze byłoby jego umieszczenie zaraz po spisie treści.

Przedstawioną rozprawę wzbogaca istotnie szata graficzna, na którą składają się wykresy ułatwiające interpretację wyników, tabele zawierające dane oraz interesująca dokumentacja fotograficzna przypadków klinicznych. Walory praktyczne i estetyczne uzupełnia twarda oprawa pracy.

Na rozprawę doktorską składa się cykl poniżej wymienionych 6 publikacji, które stanowią spójne tematycznie dzieło naukowe dotyczące aspektów epidemiologicznych, genetycznych, immunologicznych, klinicznych, diagnostycznych i terapeutycznych różnych postaci ciężkiego złożonego niedoboru odporności:

1. **Dąbrowska-Leonik N**, Piątosa B, Bohynikova N, Grzywa-Czuba R, Wolska-Kuśnierz B, Bernat-Sitarz K, Skomska-Pawliszak M, Bernatowska E, Pac M. What pediatrician should know about different types of severe combined immunodeficiency – a single center experience. Pediatr Pol 2026; 101 (1): 8-16.

2. **Dąbrowska-Leonik N**, Piątosa B, Słomińska E, Bohynikowa N, Bernat-Sitarz K, Bernatowska E, Wolska-Kuśnierz B, Kałwak K, Kołtan S, Dąbrowska A, Goździk J, Ussowicz M, Pac M. National experience with adenosine deaminase deficiency related SCID in Polish children. Front Immunol 2023; 14: 1058623.

3. Bernatowska E, Skomska-Pawliszak M, Wolska-Kuśnierz B, Pac M, Heropolitańska-Pliszka E, Pietrucha B, Bernat-Sitarz K, **Dąbrowska-Leonik N**, Bohynikowa N, Piątosa B, Lutyńska A, Augustynowicz E, Augustynowicz-Kopeć E, Korzeniewska-Koseła M, Krasińska M, Krzysztopa-Grzybowska K, Wieteska-Klimczak A, Książyk J, Jackowska T, van der Burg M, van Dongen J JM, Casanova JL, Picard C, Mikołuć B. BCG Moreau vaccine safety profile and NK cells-double protection against disseminated BCG infection in retrospective study of BCG vaccination in 52 Polish children with severe combined immunodeficiency. J Clin Immunol 2020; 40 (1): 138-146.

4. Sharapova S, Skomska-Pawliszak M, Rodina YA, Wolska-Kuśnierz B, **Dąbrowska-Leonik N**, Mikołuć B, Pashchenko OE, Pasic S, Freiberger T, Milota T, Formankova R, Szaflarska A, Siedlar M, Avcin T, Markelj G, Ciznar P, Kalwak K, Kołtan S, Jackowska T, Drabko K, Gagro A, Pac M, Naumova E, Kandilarova S, Babol-Pokora K, Varabyou DS, Barendregt BH, Raykina EV, Varlamova TV, Pavlova AV, Grombirikova H, Debeljak M, Mersiyanova IV, Bondarenko AV, Chernyshova LI, Kostyuchenko L, Guseva MN, Rascon J, Muleviciene A, Preiksaitiene E, Geier CB, Leiss-Piller A, Yamazaki Y, Kawai T, Walter JE, Kondratenko IV, Sediva A, van der Burg M, Kuzmenko NB, Notarangelo LD, Bernatowska E, Aleinikova OV. The clinical and genetic spectrum of 82 patients with RAG deficiency including a c.256_257delAA founder variant in Slavic countries. Front Immunol 2020; 11: e900.

5. **Dąbrowska-Leonik N**, Pastorczak A, Bąbol-Pokora K, Bernat-Sitarz K, Piątosa B, Heropolitańska-Pliszka E, Kacprzak MM, Kalwak K, Gul K, van der Burg M, Ussowicz M, Pac M. Case report: severe combined immunodeficiency with ligase 1 deficiency and Omenn-like manifestation. Front Immunol 2022; 13: 033338.

6. Bogdał A, Badeński A, Pac M, Wójcicka A, Badeńska M, Didyk A, Trembecka-Dubel E, **Dąbrowska-Leonik N**, Walaszczyk M, Matysiak N, Morawiec-Knysak A, Szczepański T, Szczepańska M. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) and Adenosine Deaminase (ADA)-Deficient Severe Combined Immunodeficiency (SCID)-Two Diseases That Exacerbate Each Other: Case Report. Int J Mol Sci 2021; 22 (17): 9479.

Waga podjętej problematyki

Ciężki złożony niedobór odporności (Severe combined immunodeficiency, SCID) stanowi heterogenną immunogenetycznie grupę wrodzonych błędów odporności. Charakteryzuje się ona zaburzeniami dojrzewania i różnicowania limfocytów T z macierzystych komórek krwiotwórczych szpiku, a w niektórych postaciach genetycznych SCID, także defektami rozwoju limfocytów B i komórek NK.

SCID jest stanem zagrożenia życia, a rokowanie jest fatalne, gdyż choroba nieleczona prowadzi do zgonu w ciągu kilku miesięcy / lat życia dziecka z powodu zakażeń. Leczenie ratujące życie oparte jest o całkowitą rekonstytucję immunologiczną, którą zapewnia przeszczepienie komórek hematopoetycznych, a w SCID związanych z wariantami w genach RAG1, IL2RG, DCLRE1C i ADA dostępna jest także terapia genowa. Wczesne ustalenie rozpoznania i podjęcie leczenia było dotychczas znacznym wyzwaniem dla klinicystów ze względu na wczesny i zróżnicowany charakter objawów klinicznych i hematologicznych, podczas gdy przeszczepienie komórek hematopoetycznych związane jest z najlepszym rokowaniem, jeśli dokonane jest do wieku 3,5 miesiąca życia.

Doniosłe znaczenie dla poprawy wczesnego rozpoznania i włączenia celowanego leczenia SCID była implementacja badania przesiewowego noworodków, procedury nie tylko mającej na celu wczesną diagnostykę i terapię, ale także dostarczającej cennych danych epidemiologicznych i rzucającej światło na wagę problemu w populacji.

W niniejszej rozprawie poruszone zostały również zagadnienie szczepienia dzieci po urodzeniu przeciwko gruźlicy szczepem brazylijskim Moreau, które obejmuje także pacjentów dotkniętych SCID, stwarzając ryzyko rozsiewu prątka BCG i powikłań narządowych o poważnym przebiegu.

W przedstawionej rozprawie Doktorantka przedstawiła aspekty epidemiologiczne, immunologiczne i kliniczne rzadkiego, stwarzającego zagrożenie życia i wymagającego wczesnego rozpoznania schorzenia, jakim jest SCID, stąd podjęty przez Doktorantkę temat badawczy jest bardzo ważny i aktualny w aspekcie pediatrycznym i immunologicznym. Badania dotyczące manifestacji klinicznej różnych postaci SCID mogą mieć wkład w zwiększenie świadomości lekarzy i poszerzenie wiedzy na temat tego schorzenia.

Cel pracy

Jako główny cel niniejszej rozprawy, Doktorantka postawiła charakterystykę kliniczną i laboratoryjną, w tym immunogenetyczną różnych postaci SCID. Realizując projekt badawczy, wyznaczonych zostało następujących 6 celów szczegółowych:

1. Ocena manifestacji klinicznej (wiek i rodzaj pierwszych objawów klinicznych, wiek rozpoznania, czas opóźnienia diagnozy, przeżycie), parametrów laboratoryjnych (podstawowych, jak limfopenia oraz immunogenetycznych), także roli specjalistów wysuwających podejrzenie różnych postaci SCID
2. Charakterystyka kliniczna, laboratoryjna i immunogenetyczna polskich pacjentów z rozpoznaniem SCID związanym z niedoborem dezaminazy adenozyny (ADA-SCID)
3. Ocena efektów enzymatycznej terapii zastępczej dzieci z ADA-SCID w Klinice Immunologii IPCZD
4. Ocena częstości występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych po podaniu żywej szczepionki BCG Moreau u pacjentów ze SCID w Polsce
5. Ocena częstości występowania, obrazu klinicznego, zmienności genetycznej u pacjentów z rozpoznaniem SCID wywołanym wariantami w genach RAG1/RAG2 w populacjach zamieszkujących kraje słowiańskie
6. Przedstawienie ultrarzadkich i nietypowych postaci SCID

Cel główny rozprawy sformułowany jest klarownie, a cele szczegółowe wskazują jednoznacznie na poruszane aspekty epidemiologiczne, kliniczne, immunofenotypowe, immunodiagnostyczne i terapeutyczne różnych postaci SCID. Wyznaczone cele zrealizowane zostały poprzez retrospektywną analizę przypadków dzieci dotkniętych SCID, diagnozowanych i leczonych w Klinice Immunologii Instytutu Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie. Wyznaczenie przez Doktorantkę licznych celów szczegółowych jest odzwierciedleniem nie tylko ambitnego podejścia do projektu badawczego, ale także, już na

tym etapie rozprawy doktorskiej, pozwala na uznanie dla znajomości tematyki, posiadanej wiedzy i zdobytego doświadczenia w zakresie zagadnień dotyczących SCID.

Recenzja cyklu prac

Pierwsza publikacja: **What pediatrician should know about different types of severe combined immunodeficiency – a single center experience** stanowi retrospektywną analizę przebiegu klinicznego w dużej grupie, liczącej aż 42 dzieci prezentujących typową i atypową postać SCID oraz zespół Omenna. Przeanalizowano najczęściej stwierdzane objawy kliniczne: zakażenia dróg oddechowych, zmiany skórne oraz przewlekła biegunka oraz wykazano, że aż u 50% dzieci obserwowano miejscowe lub rozsiane powikłania po szczepieniu BCG, podczas gdy objawami niezwiązanymi z zakażeniami były przede wszystkim limfopenia i niedokrwistość. Niezależnie od rodzaju SCID, w czasie sprzed implementacji skriningu noworodkowego, specjalistami najczęściej kierującymi pacjentów w celu diagnostyki immunologicznej najczęściej byli pediatrzy, co świadczy o większej wśród nich świadomości SCID. Indywidualny immunofenotyp dzieci z grupy badanej charakteryzowały limfopenia, niedobór limfocytów T – wczesnych emigrantów grasiczych, nieprawidłowa odpowiedź na mitogeny, niedobór IgG, a podłoże immunogenetyczne – najczęściej warianty w genie IL2RG.

Podkreślić należy edukacyjny aspekt tej publikacji, jest ona adresowana do szerokiego grona specjalistów pediatrów, ma służyć upowszechnieniu wiedzy o danych klinicznych i immunologicznych SCID.

Publikacja druga: **National experience with adenosine deaminase deficiency-related SCID in Polish children** dotyczy szczególnej postaci SCID, której wielonarządowa symptomatologia jest wynikiem toksycznego wpływu metabolitów przemiany puryn i poza limfopenią oraz zakażeniami, obejmuje dysplazję kostną, hepatopatię i objawy neurologiczne. Grupa badawcza obejmowała 7 dzieci z ADA-SCID, u których Doktorantka przeanalizowała szczegółowo obraz kliniczny, fenotyp immunologiczny i genotyp. Wskazano wyzwania, jakie niesie spektrum pozaszpikowych objawów, w tym w materiale Kliniki Immunologii IPCZD dziecka z ADA-SCID i atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym, który opisany został w publikacji szóstej: **Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) and Adenosine Deaminase (ADA)-Deficient Severe Combined Immunodeficiency (SCID)-Two Diseases That Exacerbate Each Other: Case Report**. Wartościowe dane dotyczące pacjentów z ADA-SCID dotyczą aspektów szczepienia BCG w tej grupie dzieci. Zrealizowano je u wszystkich pacjentów z ADA-SCID, nie obserwując u żadnego systemowych objawów uboczych, a objawy miejscowe uległy złagodzeniu po wprowadzeniu enzymatycznej terapii zastępczej. Informacje odnośnie powikłań związanych ze szczepieniem BCG zarówno dzieci z ADA-SCID, jak i pozostałych opisanych pacjentów z innymi postaciami SCID, stanowią cenny wkład do dyskusji na temat bezpieczeństwa i trybu szczepienia BCG wobec wprowadzonego w Polsce badania przesiewowego noworodków w kierunku SCID.

Trzecia publikacja: **BCG Moreau vaccine safety profile and NK cells-double protection against disseminated BCG infection in retrospective study of BCG vaccination in 52 Polish children with severe combined immunodeficiency** wpisuje się w poruszane

zagadnienia wakcynologii odnośnie szczepienia z użyciem szczepu BCG Moreau Rio de Janeiro, którym podlegają noworodki w Polsce. Doktorantka zwróciła uwagę na stosunkowo niższy odsetek dzieci ze SCID w Polsce, zaszczepionych po urodzeniu w/wym szczepem i rozwijających uogólnione zakażenie Mycobacterium bovis, w porównaniu z danymi z innych krajów, gdzie zastosowany został inny szczep BCG. Szczegółowa retrospektywna analiza pozwoliła także na wysunięcie wniosku, że rozsiana postać BCG występuje u dzieci, prezentujących szczególne cechy immunogenetyczne SCID, związane z deficytem komórek NK i genotypem IL2RG oraz JAK3. Liczba komórek NK mogłaby służyć jako biomarker użyteczny w określeniu ryzyka systemowych powikłań szczepienia BCG u dzieci ze SCID.

Publikacja czwarta: **The clinical and genetic spectrum of 82 patients with RAG deficiency including a c.256_257delAA founder variant in Slavic countries** opisuje wieloośrodkowe badanie oceniające kliniczną manifestację, fenotyp immunologiczny i warianty w genach RAG u dzieci i pacjentów dorosłych w krajach słowiańskich. Jest to największe dotychczas przeprowadzone badanie epidemiologiczne i immunogenetyczne dotyczące RAG-SCID w populacji powiązanej geograficznie. Wkład autorów z Kliniki Immunologii IPCZD jest znaczący i obejmuje 19 pacjentów z genotypem założycielskim c.256_257delAA. Cenny z punktu widzenia epidemiologicznego jest wynik badania wskazujący na najczęstsze wśród populacji słowiańskich występowanie niedoboru RAG u osób z Polski. Wyniki badania wskazywały także na dominujący genotyp RAG1 i kliniczną postać choroby jako zespół Omenna lub atypowy SCID. Znaczenie regionu urodzenia i pochodzenia etnicznego w diagnostyce genetycznej SCID wymagają podkreślenia.

Piąta publikacja: **Case report: severe combined immunodeficiency with ligase 1 deficiency and Omenn-like manifestation** jest opisem przypadku, w którym Doktorantka omawia kroki diagnostyczne prowadzące do rozpoznania tej rzadkiej postaci SCID. Niedobór LIG1 jest nie tylko wrodzonym niedoborem odporności, ale towarzyszy mu spektrum objawów klinicznych neurorozwojowych, somatycznych i zaburzenia hematopoezy oraz upośledzenie mechanizmu naprawy DNA. Biorąc pod uwagę małą liczbę pacjentów ze SCID na podłożu genetycznym niedoboru ligazy 1 oraz związany z nim specyficzny obraz kliniczny i immunologiczny, przedstawiony opis przypadku wnosi cenny wkład w rozwój wiedzy na temat tego schorzenia.

Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników przeprowadzonych badań, które zawarto w publikacjach przedstawionych w rozprawie, Doktorantka sformułowała aż 11 wniosków. Wnioski te składają się na bardzo rozbudowaną część rozprawy, ale stanowią wyczerpującą odpowiedź na postawione w pracy cele.

Dobrze sformułowane wnioski stanowią dopełnienie rozprawy, przyczyniają się do poszerzania wiedzy o różnych postaciach SCID, są potwierdzaniem umiejętności realizacji założeń badania przez Doktorantkę.

Piśmiennictwo

Rozprawa doktorska zawiera bogate piśmiennictwo, obejmuje ono 116 pozycji, z czego 112 to cytowane prace, które zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych, w większości poświęconych tematyce wrodzonych błędów odporności. Pozostałe cztery cytowane pozycje to podręcznik, stona internetowa producenta szczepionki BCG, Biomed, a także strony internetowe Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności (ESID). Dobór piśmiennictwa jest przemyślany i potwierdza umiejętność korzystania z literatury naukowej. Zauważyć należy, tylko 21 cytowanych publikacji to artykuły opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat, ale też zrozumiałym jest ograniczona ilość najbardziej aktualnych doniesień na temat rzadkich schorzeń należących do grupy SCID.

Uwagi

Praca doktorska przygotowana jest bardzo starannie, język pracy jest klarowny i bezbłędny. Drobnym uchybieniem jest niejednolity sposób cytowania poszczególnych pozycji piśmiennictwa, który nie umniejsza jednak merytorycznej wartości ocenianej rozprawy.

Opinia końcowa

Przedstawiona mi do recezji rozprawa doktorska lekarz Nel Dąbrowskiej-Leonik „„Przebieg kliniczny różnych postaci ciężkiego złożonego niedoboru odporności" stanowi wartościowy w aspekcie poznawczym wkład Doktorantki w lepsze poznanie klinicznych, immunologicznych i genetycznych zjawisk w SCID, jest na tym polu oryginalnym rozwiązaniem problemu badawczego. Praca potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia badania naukowego przez doktorantkę, umiejętnego posługiwania się narzędziami badawczymi, stawiania celów i formułowania wniosków oraz doboru literatury.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668 ze zm.).

Mam zaszczyt przedstawić Radzie Naukowej Instytutu Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie wniosek o dopuszczenie lekarz Nel Dąbrowskiej-Leonik do dalszych etapów postępowania w celu nadania stopnia naukowego doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Aleksandra Szczawińska-Popłonyk
Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr.
specjalista chorób dzieci
i immunologii klinicznej
3765791