

**Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław; tel. 71 395-75-49, tel./fax 71 325-52-42**

Kierownik: prof. dr hab. Brygida Knysz

Wrocław, dnia 24 06 2024 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Agnieszki Lembas

**pt. Wpływ terapii antyretrowirusowej na wybrane aspekty ryzyka sercowo-
naczyniowego i parametry immunologiczne u zakażonych HIV**

Opracowanie skutecznej terapii antyretrowirusowej stanowi wielkie osiągnięcie ludzkości. Spowodowano, że zakażenie, które kiedyś nieuchronnie, u większości osób seropozytywnych, prowadziło do rozwoju AIDS i zgonu, stało się zakażeniem przewlekłym. Co więcej ustalono, że pacjenci skutecznie leczeni antyretrowirusowo mogą żyć prawie tak długo, jak niezakażeni, a ponadto nie rozprzestrzeniają zakażenia drogą kontaktów seksualnych.

Osoby zakażone HIV żyją coraz dłużej. Dotyczy to również tych pacjentów, którzy leczenie rozpoczęli około 30 lat temu. Mamy więc populację starzejącą się, z wszystkimi konsekwencjami tego stanu takimi, jak rozwój innych chorób, wynikających z wieku. Dlatego lekarze, którzy zajmują się zakażonymi HIV muszą posiadać wiedzę i umiejętność zapobiegania wystąpieniu i leczenia chorób współistniejących, w tym mieć świadomość interakcji lekowych.

Aktualnie leczenie antyretrowirusowe ma znaczenie zarówno terapeutyczne jak i profilaktyczne. Im wcześniej zostanie wdrożone u zakażonego HIV, tym będzie skuteczniejsze.

Jednak nie można zapomnieć o działaniach niepożądanych leczenia antyretrowirusowego oraz wpływie samego wirusa na organizm. Kluczowe znaczenie ma tu rozwój chorób sercowo-naczyniowych, które dotyczy częściej i wcześniej osób żyjących z HIV, nawet tych leczonych skutecznie, w porównaniu do populacji osób niezakażonych. Istotne w ich rozwoju jest przewlekłe pobudzenie układu immunologicznego i w konsekwencji przewlekły stan zapalny.

Leki antyretrowirusowe stosowane są w różnych kombinacjach przewlekłe i poza hamowaniem replikacji HIV, mają również działania niepożądane, związane z ingerencją w mechanizmy komórkowe gospodarza. Dotyczy to również nowych klas leków.

Temat badań podjętych przez Doktorantkę wpisuje się w aktualnie prowadzone badania na całym świecie, na temat działań niepożądanych terapii oraz przewlekłego pobudzenia odpowiedzi immunologicznej i konsekwencji zdrowotnych tego stanu.

Rozprawa doktorska została przygotowana w oparciu o cykl prac jednotematycznych:

1. **„VCAM-1 as a Biomarker of Endothelial Function among HIV-Infected Patients Receiving and Not Receiving Antiretroviral Therapy”** (tłum. „VCAM-1 jako biomarker funkcji śródbłonna u pacjentów zakażonych HIV otrzymujących i nieotrzymujących leczenia antyretrowirusowego”) *Viruses*. 2022 Mar 11;14(3):578. doi: 10.3390/v14030578. PMID: 35336985; PMCID: PMC8955345
2. **„Evaluation of Clinical Biomarkers Related to CD4 Recovery in HIV-Infected Patients—5-Year Observation”** (tłum. „Analiza biomarkerów klinicznych związanych z odbudową liczby limfocytów CD4 u pacjentów zakażonych HIV – pięcioletnia obserwacja”) *Viruses*. 2022 Oct 18;14(10):2287. doi: 10.3390/v14102287. PMID: 36298842; PMCID: PMC9607521
3. **„Human Immunodeficiency Virus as a Risk Factor for Cardiovascular Disease”** (tłum. „Wirus nabytego niedoboru odporności jako czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego”) *Cardiovascular Toxicology*. 2024 Jan;24(1):1-14. doi: 10.1007/s12012-023-09815-4. Epub 2023 Nov 20. PMID: 37982976; PMCID: PMC10838226

Doktorantka podjęła się analizy ważnego tematu powikłań sercowo-naczyniowych u osób żyjących z HIV i czynników mogących mieć wpływ na te powikłania.

Przedstawiona do oceny rozprawa to 3 prace jednotematyczne: dwie oryginalne i jedna poglądowa, wszystkie opublikowane w czasopiśmie o wysokim współczynniku wpływu.

Dwie publikacje zawierające oryginalne wyniki badań powstawały jako etapy metodycznie zaplanowanych i realizowanych badań.

Celem badań podjętych przez lek. Agnieszkę Lembas była ocena wpływu leczenia antyretrowirusowego na ryzyko sercowo-naczyniowe, wyrażone za pomocą oceny funkcji śródbłonna naczyń, a także udział wybranych czynników klinicznych i biochemicznych w rekonstrukcji odpowiedzi immunologicznej, w wyniku zastosowanej terapii antyretrowirusowej.

W publikacjach oryginalnych, zgodnie z celem podjętych badań, lek. Agnieszka Lembas zaprezentowała szczegółowe wyniki, a następnie przedyskutowała uzyskane dane z innymi, zawartymi w dostępnej literaturze tematycznej. Zwraca uwagę duża znajomość tematu; widać, że Doktorantka jest również lekarzem praktykiem, zajmującym się diagnostyką i leczeniem pacjentów zakażonych HIV. Swobodnie porusza się w problematyce związanej z zakażeniem HIV, w szerokim tego słowa znaczeniu.

Publikacja nr 1: VCAM-1 as a Biomarker of Endothelial Function among HIV-Infected Patients Receiving and Not Receiving Antiretroviral Therapy

Doktorantka zwróciła uwagę na VCAM-1, istotny czynnik mający wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe u osób zakażonych HIV, związany z przewlekłym stanem zapalnym.

Przeprowadzone przez Doktorantkę badania wynikały z faktu, że VCAM-1, który jest białkiem adhezyjnym, ulega ekspresji pod wpływem np. Tat (białko HIV), TNF- α i IL-1 β w komórkach śródbłonna. Końcowym efektem takiego działania jest rozwój miażdżycy naczyń u osób żyjących z HIV. Wiadomo też, że zastosowanie leczenia antyretrowirusowego, mającego wpływ na zahamowanie replikacji HIV i odbudowę funkcji immunologicznych obniża poziom przewlekłego stanu zapalenia. Jednak nie eliminuje go całkowicie.

Lek. Agnieszka Lembas w wyniku przeprowadzonych badań ustaliła, że u pacjentów leczonych antyretrowirusowo, co najmniej przez 1 rok, obserwuje się znaczący spadek stężenia VCAM-1 we krwi obwodowej. Jednak, jednocześnie krytycznie, zwraca uwagę na fakt, że stężenie VCAM-1 stanowi tylko jeden z wielu czynników mających wpływ na aktywację komórek śródbłonna, a leczenie antyretrowirusowe ma również inne działania związane z niekorzystnym wpływem na gospodarkę lipidową, z wszystkimi tego konsekwencjami metabolicznymi.

Publikacja nr 2. „Evaluation of Clinical Biomarkers Related to CD4 Recovery in HIV-Infected Patients—5-Year Observation

W kolejnej publikacji Doktorantka przeanalizowała wyniki badań związanych ze wzrostem liczby limfocytów T CD4+ i stosunku limfocytów CD4+:CD8+ podczas 5-letniej obserwacji, od momentu zastosowania skutecznego leczenia antyretrowirusowego. Biorąc pod uwagę złożony charakter innych, niż leczenie antyretrowirusowe, czynników które mogą mieć wpływ na poprawę odpowiedzi immunologicznej, lek. Agnieszka Lembas w analizie danych wzięła również pod uwagę takie parametry jak wiek, płeć, choroby oportunistyczne, choroby niezależne od AIDS, zakażenie HCV i HBV, a także liczba limfocytów T CD4+, wiremia HIV i faza zakażenia HIV w momencie rozpoczęcia leczenia antyretrowirusowego.

Na tym etapie badań, Doktorantka wykazała, że większy wzrost liczby limfocytów T CD4+ i wyższy współczynnik CD4 / CD8 był związany z młodszym wiekiem i wcześniejszym, od momentu zakażenia HIV, rozpoczynaniem leczenia antyretrowirusowego. Nie stwierdziła takiej zależności w odniesieniu do wieku pacjentów, koinfekcji HCV/HBV, innych chorób, w tym zakażeń oportunistycznych. Są to, zdaniem recenzenta, bardzo ciekawe spostrzeżenia znajdując potwierdzenie tylko w części raportów innych badaczy, których obserwacje, w mniejszym lub większym stopniu, różniły się od uzyskanych przez lek. Agnieszkę Lembas. Dlatego istotna jest kontynuacja badań przez dłuższy czas, i dotycząca większej liczby pacjentów. Również w tej publikacji Doktorantka zwraca uwagę na istotne ograniczenie jakim jest mała liczba pacjentów, co w odniesieniu do niektórych danych, uniemożliwia analizę statystyczną. Najważniejszy wniosek z badań dotyczy rozpoczynania leczenia antyretrowirusowego jak najszybciej po uzyskaniu wyniku wskazującego na zakażenie. Co istotne, Doktorantka wykazała porównywalną skuteczność schematów leczenia zawierających inhibitory integrazy, proteazy i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Również nie stwierdziła wpływu zmian schematów leczenia antyretrowirusowego na liczbę limfocytów T CD4+.

Publikacja nr 3. Human Immunodeficiency Virus as a Risk Factor for Cardiovascular Disease

Jest pracą poglądową, w której lek. Agnieszka Lembas przedstawiła w sposób wyczerpujący informacje dotyczące czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u osób żyjących z HIV. Zwróciła uwagę na modyfikowalne i niemodyfikowalne czynniki ryzyka, w szerokim tego słowa znaczeniu, dotyczące m.in. parametrów stanu zapalnego, znaczenia leczenia antyretrowirusowego, w tym działań niepożądanych terapii antyretrowirusowej oraz

jej skuteczności. Publikacja pogładowa stanowi, w pewnym sensie, uzasadnienie dla badań Doktorantki oraz potwierdzenie wyników zawartych w Jej pracach oryginalnych włączonych do rozprawy doktorskiej. Wskazuje także na potrzebę kontynuacji badań dotyczących ryzyka sercowo-naczyniowego u osób zakażonych HIV, albowiem, pomimo wielu lat obserwacji nadal nie ustalono jednoznacznych informacji na temat ich przyczyny. Wprowadzanie do leczenia nowych klas leków (np. inhibitory integrazy) stanowi kolejne wyzwanie dla badaczy i lekarzy praktyków zajmujących się leczeniem pacjentów seropozytywnych, w odniesieniu do konsekwencji klinicznych zaburzeń metabolicznych i przyrostu masy ciała.

Rozprawa doktorska lek. Agnieszki Lembas została przygotowana rzetelnie i starannie. Sposobem przedstawienia zagadnień w poszczególnych publikacjach oraz w podsumowaniu ich treści, Doktorantka udowodniła swoją szeroką wiedzę i dobre przygotowanie do realizacji badań w ramach rozprawy doktorskiej.

Nie mam uwag do rozprawy zawartej w trzech jednotematycznych publikacjach, które zostały docenione przez niezależnych recenzentów i opublikowane w prestiżowych czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Prace oryginalne stanowią istotny wkład do wiedzy na temat efektów leczenia antyretrowirusowego, a praca pogładowa podsumowanie ważnych informacji dotyczących omawianego problemu.

Doktorantka posiada dobrą znajomość zagadnień związanych z zakażeniem HIV i porusza się swobodnie w opracowanym temacie.

Rozprawa lek. Agnieszki Lembas pt. Wpływ terapii antyretrowirusowej na wybrane aspekty ryzyka sercowo-naczyniowego i parametry immunologiczne u zakażonych HIV stanowi przykład wartościowej i krytycznej analizy dotyczącej ryzyka sercowo-naczyniowego u osób żyjących z HIV i spełnia wszystkie wymogi formalne i merytoryczne rozprawy doktorskiej.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)".

Zwracam się z uprzejmą prośbą do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o jej przyjęcie i dopuszczenie lek. Agnieszki Lembas do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Uzasadnienie: rozprawa doktorska lek. med. Agnieszki Lembas spełnia kryteria wyróżnienia; prace opublikowano w czasopismach z listy Filadelfijskiej; zawierają ważne, oryginalne informacje naukowe i praktyczne w odniesieniu do wpływu leczenia antyretrowirusowego na rozwój ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wpływu innych parametrów modyfikowalnych i niemodyfikowalnych na skuteczność terapii antyretrowirusowej.

Prof. dr hab. n. med. Brygida Knysz