

Dr hab. n. med. Kamila Wójcik-Cichy

KATEDRA I KLINIKA CHOROÓB ZAKAŻNYCH I HEPATOLOGII

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

ul. Kniaziewiczza 1/5 Łódź

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Agnieszka Lembas

„Wpływ terapii antyretrowirusowej na wybrane aspekty ryzyka sercowo-naczyniowego i
parametry immunologiczne u zakażonych HIV”

Promotor: dr hab. n. med. Tomasz Miłucha

Promotor pomocniczy: dr n. med. Andrzej Załęski

Przedstawiona do recenzji rozprawa lekarki Agnieszki Lembas stanowi cykl trzech publikacji zatytułowany: „Wpływ terapii antyretrowirusowej na wybrane aspekty ryzyka sercowo-naczyniowego i parametry immunologiczne u zakażonych HIV”.

Wszystkie trzy prace stanowiące ociążenie naukowe są pracami zbiorowymi, w tym dwie mają charakter prac oryginalnych, a jedna pracy pogładowej. We wszystkich tych publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem, co jednoznacznie świadczy, że Jej wkład w powstanie tych prac jest niekwestionowalny.

Wszystkie te prace zostały opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, a sumaryczny wskaźnik wpływu tych prac (Impact factor) wyniósł 12, 6.

Podjęty przez Autorkę temat badań uważam za szczególnie interesujący, gdyż choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią istotny problem u pacjentów żyjących z HIV. Spektakularny postęp w leczeniu zakażenia HIV sprawił, że obecnie rzadziej diagnozuje się zakażenia oportunistyczne i choroby wskaźnikowe związane z deficytem odporności w tej grupie pacjentów. Nowym problemem zdrowotnym staje się starzenie osób żyjących z HIV co wiąże się z zwiększoną zachorowalnością na choroby cywilizacyjne w tym nowotwory czy choroby układu sercowo- naczyniowego. Szacuje się, że ryzyko zawału serca u pacjentów żyjących z HIV jest niemal 2-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Warto zaznaczyć, że w tej grupie pacjentów poza tradycyjnymi czynnikami ryzyka takimi jak: palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca czy choroba nerek istotną rolę w procesie aterogenezy odgrywa przewlekła immunoaktywacja i w konsekwencji stan zapalny prowadzący do zaburzeń hemostazy i funkcji śródbłonna naczyń. Również niektóre terapie antyretrowirusowe sprzyjają występowaniu zaburzeń lipidowych i insulinooporności, co stanowi kolejny czynnik, który należy uwzględnić, szacując możliwość wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych.

W związku z tym niezbędne są badania nad patomechanizmami odpowiedzialnymi za wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów zakażonych HIV. Z powyższych przyczyn uważam, że przedstawiony mi do analizy cykl prac lek. Agnieszki Lembas jest bardzo aktualny.

Celem pracy Doktorantki była analiza wpływu leczenia antyretrowirusowego na wybrane aspekty ryzyka sercowo-naczyniowego i odbudowy immunologicznej. Uzyskane wyniki mogą wpłynąć na rutynową praktykę kliniczną zwłaszcza w aspekcie wyodrębnienia pacjentów zakażonych HIV z szczególnie wysokim ryzykiem serowo-naczyniowym i wprowadzenia w tej grupie odpowiedniej profilaktyki pierwotnej.

Przedstawiony cykl prac ma typowy układ rozprawy doktorskiej. Obejmuje spis treści, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, założenia i cele badania, prace wchodzące w skład cyklu wraz z ich omówieniem i podsumowaniem wyników.

Pierwsza praca oryginalna składająca się na rozprawę doktorską pt. „VCAM-1 as a Biomarker of Endothelial Function among HIV-Infected Patients Receiving and Not Receiving Antiretroviral Therapy” (tłum. „VCAM1 jako biomarker funkcji śródbłónka u pacjentów zakażonych HIV otrzymujących i nieotrzymujących leczenia antyretrowirusowego”) została opublikowana w *Viruses* 2022 Mar 11;14(3):578. Badanie to jest retrospektywną analizą stężenia biomarkera związanego ze stanem zapalnym i miażdżycą śródbłónka naczyń -VCAM-1 i profilu lipidowego u 68 pacjentów zakażonych HIV w tym u 15 pacjentów dotychczas nie leczonych ART (antiretroviral therapy) oraz u 43 chorych będących na terapii ART. Dodatkowym celem tej pracy była analiza innych czynników wpływających na stężenia VCAM-1 tj. palenie papierosów czy koinfekcje w tej grupie chorych. Wyniki badań wykazały, że u pacjentów leczonych antyretrowirusowo powyżej roku obserwowano niższe stężenia VCAM-1 niż u chorych dotychczas nieleczonych. Jest to jedna z wielu przesłanek

wskazujących, że nowoczesna terapia antyretrowirusowa ma działanie protekcyjne w aspekcie ryzyka sercowo-naczyniowego. Jednocześnie obserwowano wyższe stężenia cholesterolu całkowitego i LDL w trakcie leczenia ART niż u pacjentów nieleczonych, co utrudnia jednoznaczną stratyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie pacjentów.

W drugiej przedstawionej pracy pt.: „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”) opublikowanej również w *Viruses* 2022 Oct 18;14(10):2287 przeprowadzono pięcioletnią obserwację zmian liczby limfocytów T CD4+ i stosunku limfocytów T CD4:CD8 u 68 pacjentów po włączeniu leczenia antyretrowirusowego. Pomimo niewykrywalnej wirerii HIV, u większości pacjentów nie doszło do pełnej odbudowy układu immunologicznego. Do czynników wpływających korzystnie na szansę normalizacji parametrów immunologicznych należały wiek poniżej 35 lat, wysoka liczba limfocytów T CD4 i wysoka wiremia HIV w momencie włączenia ART oraz rozpoczęcie leczenia w fazie ostrej choroby retrowirusowej. Nie potwierdzono wpływu rodzaju stosowanej terapii antyretrowirusowej oraz chorób współistniejących w tym koinfekcji HBV lub HCV na odbudowę parametrów immunologicznych.

Praca trzecia pt. *Human Immunodeficiency Virus as a Risk Factor for Cardiovascular Disease*” (tłum. „Wirus nabytego niedoboru odporności jako czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego”) jest pracą poglądową opublikowaną w *Cardiovascular Toxicology* 2024 Jan;24(1):1-14. W pracy tej Doktorantka przedstawiła aktualną wiedzę dotyczącą czynników wpływających na ryzyko sercowo-naczyniowe u osób zakażonych HIV, z uwzględnieniem leczenia antyretrowirusowego, parametrów immunologicznych, czynników demograficznych, koinfekcji HBV, HCV, EBV, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i palenia papierosów. Na

podstawie dostępnej literatury szczegółowo omówiono patomechanizmy związane z wpływem poszczególnych czynników na występowanie chorób sercowo-naczyniowych.

Literatura, na którą powołuje się Doktorantka jest aktualna i bogata, co świadczy o szerokiej wiedzy w tym temacie.

Lekarz Agnieszka Lembas w podsumowaniu swojej pracy doktorskiej sformowała prawidłowe wnioski, które są uzasadnione przedstawionymi analizami. Wnioski mają charakter poznawczy i wskazują, że leczenie antyretrowirusowe może mieć zarówno pozytywny, jak i negatywny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe, a także nie gwarantuje pełnej odbudowy immunologicznej. Wyniki prezentowanych badań pokazują również, że wczesne rozpoznanie zakażenia HIV i optymalnie szybkie włączenie leczenia antyretrowirusowego zwiększa szansę na pełną odbudowę układu immunologicznego. Dodatkowo, autorka wskazuje, że wszyscy pacjenci poddawani leczeniu antyretrowirusowemu powinni być regularnie oceniani pod kątem ryzyka sercowo-naczyniowego. Z powyższych przyczyn uważam, że przedstawiony mi do recenzji cykl prac lek. Agnieszki Lembas jest bardzo aktualny i klinicznie istotny. Zaprezentowane wyniki mogą wpłynąć na codzienną praktykę szczególnie w aspekcie rutynowego nadzoru sercowo-naczyniowego pacjentów zakażonych HIV leczonych ART. Mam nadzieję, że zagadnienia dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego będą tematem dalszych analiz Doktorantki w przyszłości, a zwłaszcza w grupie pacjentów zakażonych HIV, u których uzyskano normalizację parametrów immunologicznych w trakcie leczenia antyretrowirusowego.

Rozprawa zawiera również zgody Komisji Bioetyki na prowadzone badania (AKBE 128/2021 i AKBE /188/2023) oraz wymagane oświadczenia współautorów dotyczące ich wkładu w każdą publikację. W każdej z tych publikacji udział Doktoranta był istotny i wiodący oszacowany na poziomie 70%-80%.

Manuskrypty stanowiące cykl rozprawy doktorskiej są spójne tematycznie i wszystkie prace zostały opublikowane w czasopismach międzynarodowych. Sumaryczny wskaźnik IF (12.6) świadczy o wysokiej wiarygodności i jakości prac. Brak uwag merytorycznych do prac zawartych w rozprawie doktorskiej wynika z faktu, iż prace te zostały wcześniej ocenione przez międzynarodowych ekspertów będących recenzentami czasopism *Viruses* i *Cardiovascular Toxicology*.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Agnieszki Lembas zatytułowana „Wpływ terapii antyretrowirusowej na wybrane aspekty ryzyka sercowo-naczyniowego i parametry immunologiczne u zakażonych HIV” spełnia wymogi określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 poz. 1668). Stawiam przeto wniosek Wysockiej Radzie Naukowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o jej przyjęcie i dopuszczenie lek. Agnieszki Lembas do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto mając na uwadze oryginalność, znaczenie kliniczne rozprawy oraz wysoki sumaryczny IF wnioskuję o przyznanie wyróżnienia.

