



Skępski
R. J.

UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Dr hab. n. med. Monika Bociąga-Jasik, prof. UJ

Kraków, 05 sierpnia 2024 r.

Katedra Chorób Zakaźnych i Tropikalnych

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Agnieszki Lembas

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

Dzięki ogromnemu postępowi jaki dokonał się w zakresie leczenia antyretrowirusowego, zakażenie HIV jest obecnie traktowane jako choroba przewlekła, a oczekiwana długość życia pacjentów jest porównywalna do długości życia populacji ogólnej. Niemniej jednak, ze względu na utrzymującą się aktywację układu immunologicznego oraz potencjalne skutki uboczne leków antyretrowirusowych, osoby zakażone HIV mają większe ryzyko wystąpienia różnego rodzaju powikłań, w tym dotyczących układu sercowo-naczyniowego.

Należy podkreślić, że dotyczy to także pacjentów, skutecznie leczonych z niewykrywalnym poziomem wirerii HIV. O skali problemu świadczy fakt, że około 20% zgonów osób zakażonych HIV jest spowodowanych powikłaniami ze strony układu krążenia. Dotychczasowe badania naukowe wykazały między innymi związek pomiędzy zakażeniem HIV a występowaniem upośledzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory czy włóknieniem mięśnia sercowego. Pomimo stosowania nowoczesnych leków antyretrowirusowych, utrzymująca się aktywacja układu immunologicznego i związany z tym proces zapalny wydają się być kluczowymi czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Zakażenie HIV wpływa też na funkcję mitochondriów, a ich dysfunkcja może być odpowiedzialna za wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych. Należy podkreślić, że do tej pory nie wszystkie aspekty odpowiedzialne za proces uszkodzenia naczyń zostały poznane. W związ-

Katedra Chorób Zakaźnych

ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, tel. +48 12 400 20 00, faks +48 12 400 20 17
zakazna@cm-uj.krakow.pl, www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

ku z powyższym przeprowadzone przez **lek. Agnieszkę Lembas** badania mające na celu ocenę wpływu leczenia antyretrowirusowego na wybrane aspekty ryzyka sercowo-naczyniowego i odbudowę układu immunologicznego, należy uznać za wartościowe. Uzyskane wyniki stanowią cenny wkład w zrozumienie tego zagadnienia i pozwoliły na powstanie tej interesującej rozprawy doktorskiej.

Ocena formalna rozprawy doktorskiej lek. Agnieszki Lembas

Przesłana do recenzji rozprawa doktorska składa się z cyklu trzech, tematycznie powiązanych publikacji, dwóch oryginalnych i jednej poglądowej, pod zbiorczym tytułem: **„Wpływ terapii antyretrowirusowej na wybrane aspekty ryzyka sercowo-naczyniowego i parametry immunologiczne u zakażonych HIV”**:

1. **Agnieszka Lembas**, Katarzyna Zawartko, Mariusz Sapała, Tomasz Mikuła, Joanna Kozłowska, Alicja Wiercińska-Drapało; 2022; **„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; Impact Factor 4,7; punkty MEiN 100
2. **Agnieszka Lembas**, Andrzej Załęski, Tomasz Mikuła, Tomasz Dyda, Wojciech Stańczak, Alicja Wiercińska -Drapało; 2022; **„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; Impact Factor 4,7; punkty MEiN 100
3. **Agnieszka Lembas**, Andrzej Załęski, Michał Peller, Tomasz Mikuła, Alicja Wiercińska-Drapało; 2023; **„Human Immunodeficiency Virus as a Risk Factor for Cardiovascular Disease”** (tłum. „Wirus nabytego niedoboru odporności jako czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego”); Cardiovascular Toxicology; IF 3,4; punkty MEiN 70

Katedra Chorób Zakaźnych

ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, tel. +48 12 400 20 00, faks +48 12 400 20 17
zakazna@cm-uj.krakow.pl, www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Wszystkie prace zostały opublikowane w angielskojęzycznych, recenzowalnych czasopismach naukowych. Sumaryczny **Impact Factor** publikacji wynosi **12,8 pkt**, a punktacja **Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 270 punktów**. Wkład lek. **Agnieszki Lembas** w powstanie każdej z publikacji jest niekwestionowalny, co potwierdza jej pierwsze miejsce na liście autorów. Ponadto, Doktorantka dołączyła zgody współautorów na wykorzystanie publikacji do rozprawy doktorskiej oraz potwierdzenie jej dominującej roli w powstaniu wszystkich artykułów. Badania będące podstawą rozprawy doktorskiej lek. **Agnieszki Lembas** zostały zrealizowane po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (nr AKBE/128/2021; nr AKBE/188/2023).

W przesłanej do recenzji pracy doktorskiej znajduje się wykaz publikacji, stanowiących jej integralną część oraz lista zastosowanych skrótów. Kolejne rozdziały obejmują streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, założenia i cel rozprawy doktorskiej, kopie opublikowanych prac, podsumowanie wyników i wnioski, oraz piśmiennictwo. Do pracy dołączono również opinie Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Zgodnie z wymogami dla tego typu prac, zamieszczono oświadczenia współautorów publikacji oraz wykaz publikacji autora.

Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej lek. Agnieszki Lembas

W swojej rozprawie lek. **Agnieszka Lembas** podjęła się oceny wpływu leczenia antyretrowirusowego na wybrane aspekty ryzyka sercowo-naczyniowego i odbudowę układu immunologicznego u pacjentów zakażonych HIV. Doktorantka analizowała między innymi stężenia molekuly adhezyjnej-1 komórki naczyniowej (VCAM-1), której przewlekła, wzmożona ekspresja prowadzi do kumulacji leukocytów w obrębie błony wewnętrznej naczyń i przyczynia się do rozwoju miażdżycy. W związku z powyższym stężenie VCAM-1 może być traktowane jako biomarker uszkodzenia śródbłonna naczyń.

Ponadto przedmiotem dociekań naukowych lek. **Agnieszki Lembas** stała się obserwacja dotycząca zmian liczby limfocytów T CD4+ i stosunku limfocytów T CD4+/CD8+ w okresie pięciu lat po rozpoczęciu leczenia antyretrowirusowego. Należy podkreślić, że w praktyce klinicznej obserwuje się duże

Katedra Chorób Zakaźnych

ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, tel. +48 12 400 20 00, faks +48 12 400 20 17
zakazna@cm-uj.krakow.pl, www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

dysproporcje dotyczące odbudowy układu immunologicznego, a wzrost liczby limfocytów T CD4+, zwłaszcza w grupie pacjentów, u których rozpoznanie zostało postawione w zaawansowanym stadium zależy od wielu czynników. W związku z tym, prowadzone przez Doktorantkę badania dotyczące odbudowy układu immunologicznego w przebiegu leczenia antyretrowirusowego, oraz poszukiwania czynników determinujących ten proces stanowią istotne zagadnienie badawcze.

W pracy poglądowej, będącej częścią rozprawy, Doktorantka w sposób jasny i zrozumiały przedstawiła najważniejsze informacje dotyczące modyfikowalnych i niemodyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie osób zakażonych HIV. W doborze tematów uwzględniła zagadnienia będące przedmiotem jej dociekań naukowych, w tym szczególnie rolę markerów stanu zapalnego oraz związek pomiędzy leczeniem antyretrowirusowym a poziomem limfocytów T CD4+.

Analiza publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej

1. Pierwsza publikacja to praca oryginalna, która ukazała się w czasopiśmie „Viruses”, zatytułowana „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”). Doktorantka przeprowadziła badanie na 68 pacjentach zakażonych wirusem HIV, spośród których 23 nie otrzymywało terapii antyretrowirusowej, 15 było leczonych antyretrowirusowo przez okres krótszy niż 12 miesięcy, a 30 pacjentów leczonych przez rok lub dłużej. Kryterium wyłączenia z badania obejmowało stwierdzoną chorobę niedokrwinną serca oraz konieczność stosowania leczenia z powodu hiperlipidemii. W badanej grupie pacjentów oceniano liczbę limfocytów T CD4+, poziom wirerii HIV, stężenie cholesterolu całkowitego, HDL, LDL i triglicerydów, oraz stężenie VCAM-1. Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka wykazała, że w grupie pacjentów zakażonych HIV, leczonych antyretrowirusowo przez okres dłuższy niż 12 miesięcy stężenia VCAM-1 są znacząco niższe w porównaniu do grupy nieleczonej antyretrowirusowo. Dodatkowo lek. Agnieszka Lembas przeanalizowała wpływ takich czynników jak wiek, występowanie zakażeń wirusami hepatotropowymi oraz palenia papierosów na stężenie VCAM-1. Ciekawą obserwacją było stwierdzenie, że współzakażenie wirusem HCV

Katedra Chorób Zakaźnych

ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, tel. +48 12 400 20 00, faks +48 12 400 20 17
zakazna@cm-uj.krakow.pl, www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

jest czynnikiem istotnie zwiększającym stężenia VCAM-1. Przeprowadzone badania stanowią kolejny dowód na to, że jak najszybsze włączenie leków antyretrowirusowych nie tylko hamuje replikację HIV, ale także zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób przewlekłych w przyszłości.

2. Celem pracy **“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 w czasopiśmie **„Viruses”**, była ocena zmian liczby limfocytów T CD4+, oraz stosunku limfocytów T CD4+/CD8+ w okresie pięciu lat prowadzenia terapii antyretrowirusowej. Dodatkowo **lek. Agnieszka Lembas** przeprowadziła ocenę wpływu różnych czynników, takich jak wiek, płeć, choroby oportunistyczne, choroby niezwiązane z zakażeniem HIV, współzakażenia wirusami hepatotropowymi oraz stadium zaawansowania zakażenia HIV w chwili postawienia rozpoznania na późniejszą odbudowę układu immunologicznego. Badaniem objęto grupę 68 pacjentów zakażonych HIV, leczonych antyretrowirusowo przez okres co najmniej pięciu lat. Spośród nich 34 osoby miały choroby współistniejące, w tym zakażenie HCV, HBV, hipercholesterolemię, nadciśnienie tętnicze, przewlekłą chorobę nerek i marskość wątroby. 25 pacjentów miało w wywiadzie choroby wskaźnikowe AIDS. Doktorantka w swoich badaniach nie zaobserwowała, aby rodzaj zastosowanego schematu terapeutycznego miał wpływ na odbudowę układu immunologicznego. Czynnikiem mogącym korzystnie wpływać na wzrost liczby limfocytów T CD4+ był młody wiek pacjentów (poniżej 35 roku życia), co pozostaje w zgodności z doniesieniami innych badaczy. Odbudowie układu immunologicznego, zwłaszcza wyrażonego stosunkiem limfocytów T CD4:CD8 sprzyjał wyższy poziom limfocytów TCD4+ w chwili rozpoznania (powyżej 200 kom/ul). Co ciekawe, nie wykazano statystycznie znamiennej zależności między występowaniem schorzeń współistniejących a rekonstrukcją układu immunologicznego.

3. W kolejnej pracy opublikowanej w czasopiśmie **“Cardiovascular Toxicology”**, zatytułowanej **„Human Immunodeficiency Virus as a Risk Factor for Cardiovascular Disease”** (tłum. „Wirus nabytego niedoboru odporności jako czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego”), Doktorantka przedstawiła aktualny stan wiedzy dotyczący ryzyka wystąpienia chorób sercowo naczyniowych w grupie pacjentów zakażonych HIV. Lekarka Agnieszka Lembas przeanalizowała doniesienia dotyczące wpływu niemodyfi-

Katedra Chorób Zakaźnych

ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, tel. +48 12 400 20 00, faks +48 12 400 20 17
zakazna@cm-uj.krakow.pl, www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

kowalnych i modyfikowalnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w populacji zakażonych HIV, wykazując się tym samą znajomością z zakresu najnowszych doniesień naukowych z zakresu prowadzonych przez nią analiz.

Podsumowując stwierdzam, że lek. **Agnieszka Lembas** zrealizowała cele pracy, wykazała się umiejętnością organizacji pracy badawczej, opanowała posługiwanie się warsztatem naukowym, zaprezentowała umiejętność krytycznej oceny wyników. Analiza przedłożonej do recenzji rozprawy doktorskiej wyraźnie wskazuje, że Doktorantka dysponuje obszerną wiedzą z zakresu zakażenia HIV, terapii antyretrowirusowej, oraz występowania powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów.

Uwagi recenzenta

W trakcie przygotowywania rozprawy doktorskiej, niezwykle cenne byłoby uzupełnienie jej o dyskusję, która zbiorczo odnosiłaby się do uzyskanych wyników badań będących jej przedmiotem. Pozwoliłaby to Doktorantce na zaprezentowanie umiejętności krytycznego odniesienia się do własnych wyników oraz zdolność do konfrontowania doniesień innych autorów z własnymi obserwacjami. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę dołączone do rozprawy kopie publikacji, w których lekarz **Agnieszka Lembas** odnosi się do uzyskanych wyników, powyższa uwaga w żaden sposób nie umniejsza wartości merytorycznej pracy.

Ponadto w opinii recenzenta, w pracy zatytułowanej „**Evaluation of Clinical Biomarkers Related to CD4 Recovery in HIV-Infected Patients—5-Year Observation**” można było nieco więcej uwagi poświęcić związkowi pomiędzy odbudową układu immunologicznego a występowaniem chorób sercowo-naczyniowych w badanej grupie pacjentów zakażonych HIV. Wysoko oceniając dotychczasowe osiągnięcia naukowe Doktorantki, proponowałabym bym, aby wykorzystując zdobytą w trakcie przygotowywania rozprawy wiedzę i doświadczenie, kontynuowała dalsze badania nad związkiem pomiędzy funkcjonowaniem układu immunologicznego a chorobami układu krążenia w przebiegu zakażenia HIV.

Katedra Chorób Zakaźnych

ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, tel. +48 12 400 20 00, faks +48 12 400 20 17
zakazna@cm-uj.krakow.pl, www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Podsumowanie recenzji

Na podstawie dokonanej recenzji przedłożonej do oceny rozprawy doktorskiej **lek. Agnieszki Lembas** stwierdzam, że **rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. ART. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj.Dz. U. 2018 poz 1668)** i dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie **lek. Agnieszki Lembas** do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Z wyrazami szacunku,

Maria Boniego-Yasick

Katedra Chorób Zakaźnych

ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, tel. +48 12 400 20 00, faks +48 12 400 20 17
zakazna@cm-uj.krakow.pl, www.cm-uj.krakow.pl