



RN-BF 4100.5.2021  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
BIURO  
RADY DYSCIPLINY NAUKI FARMACEUTYCZNE  
Podpis Joralewska.....  
29.09.2022

**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](mailto:awiercinska@gmail.com)

**Warszawa, 02.09.2022**

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr farmacji Karoliny Jurkowskiej pt  
„Przydatność wybranych parametrów w ocenie chorób współistniejących oraz  
terapii antyretrowirusowej u osób zakażonych HIV”**

Od czasu wprowadzenia aktywnej terapii antyretrowirusowej (arv), która znacząco zmieniła rokowanie osób żyjących z HIV celem leczenia jest nie tylko zahamowanie replikacji wirusa i odbudowa układu immunologicznego, ale także zmniejszenie ryzyka występowania chorób współistniejących, takich jak choroby metaboliczne, choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby nerek, choroby kości i inne. Dzięki obecnie stosowanym lekom antyretrowirusowym długość życia osoby zakażonej jest porównywalna z osobami niezakażonymi. Jednakże, jak wykazano w licznych badaniach kohortowych, w tej grupie znacząco częściej i wcześniej występują liczne choroby współistniejące, które są najczęstszą przyczyną zgonów u osób leczonych skutecznie. Ocena ryzyka chorób współistniejących stała się głównym celem badawczym w wiodących ośrodkach naukowych i klinicznych zajmujących się problemem HIV/AIDS. Jest to również wiodący problem w codziennej opiece klinicznej nad zakażonymi HIV. Poszukiwanie parametrów laboratoryjnych, które mogłyby być przydatne we wczesnej ocenie ryzyka występowania chorób

współistniejących jest bardzo ważne nie tylko z punktu widzenia naukowego, ale też i praktycznego.

Doktorantka podjęła się oceny przydatności wybranych parametrów w 3 panelach. Panel pierwszy zawierał trzy sirtuiny – 1, 3 i 6- enzymy o plejotropowym działaniu związane z kontrolą metaboliczną, stresem oksydacyjnym, stanem zapalnym i wpływem na przebieg infekcji wirusowych. Panel drugi obejmował parametry związane zaburzeniami metabolicznymi i rozwojem stanu zapalnego tj iryzynę, miostatynę, ludzki peptyd glukogonopodobny, fetuinę A, pentraksynę 3 oraz czynnik pochodzenia stromalnego 1. Panel trzeci składał się z parametrów związanych z odpowiedzią układu immunologicznego – IL- 4, IL-7, i IL 15. Badania laboratoryjne Doktorantka przeprowadziła w grupie 53 mężczyzn zakażonych HIV przed i po roku leczenia antyretrowirusowego. Grupę kontrolną stanowiło 35 mężczyzn niezakażonych HIV.

Przedstawiona do oceny praca doktorska składa się z czterech publikacji: jednej przeglądowej i trzech oryginalnych opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym o sumarycznym współczynniku IF – 20,32, 520 punktów MNiE, na które składają się prace:

1. Sirtuins as Interesting Players in the Course of HIV Infection and Comorbidities. Jurkowska K, Szymańska B, Knysz B, Kuźniarski A, Piwowar A. *Cells*. 2021 Oct 13;10(10):2739. doi: 10.3390/cells10102739.
2. The Effect of Antiretroviral Therapy on SIRT1, SIRT3 and SIRT6 Expression in HIV-Infected Patients. Jurkowska K, Szymańska B, Knysz B, Piwowar A. *Molecules*. 2022 Feb 17;27(4):1358. doi: 10.3390/molecules27041358.
3. Effect of Combined Antiretroviral Therapy on the Levels of Selected Parameters Reflecting Metabolic and Inflammatory Disturbances in HIV-Infected Patients. Jurkowska K, Szymańska B, Knysz B, Piwowar A. *J Clin Med*. 2022 Mar 19;11(6):1713. doi: 10.3390/jcm11061713.



4. Differences in Expression of Selected Interleukins in HIV-Infected Subjects Undergoing Antiretroviral Therapy. Szymańska B, Jurkowska K, Knysz B, Piwowar A. *Viruses*. 2022 May 7;14(5):997. doi: 10.3390/v14050997.

W pracy poglądowej, Autorka w bardzo szczegółowy sposób opisuje grupę enzymów o wielokierunkowym działaniu – sirtuin. Przystępnie i dogłębnie przedstawia dotychczasową wiedzę o znaczeniu tych enzymów w zdrowiu i w przebiegu infekcji HIV, ich roli w chorobach wątroby, w tym coraz częściej występującej chorobie stłuszczeniowej wątroby, chorobach sercowo-naczyniowych, zaburzeniach metabolicznych insulinooporności i rozwoju cukrzycy, zaburzeniach kostnych oraz chorobach nerek. Ciekawy rozdział pracy dotyczy znaczenia tych enzymów w rozwoju neuroAIDS i starzeniu się populacji z HIV. Praca jest bardzo staranna, zawiera dużo informatywnych ilustracji, które ułatwiają czytelnikowi zrozumienie mechanizmów oddziaływania tych enzymów na poszczególne komórki. Jest to pierwsza praca w literaturze medycznej tak szeroko przedstawiająca dotychczasową wiedzę w tym obszarze.

W drugiej pracy Doktorantka badała wpływ terapii antyretrowirusowej na ekspresję sirtuiny 1, która może mieć istotny wpływ na przewlekłą aktywację układu odpornościowego, sirtuiny 3 – odgrywającej kluczową rolę w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, nowotworowych, neurodegeneracyjnych, metabolicznych oraz sirtuiny 6, która reguluje metabolizm glukozy, procesy glikolizy a także wykazuje działanie przeciwfibrotyczne. Autorka wykazała niższe stężenia badanych parametrów u zakażonych HIV w porównaniu z grupą kontrolną, które znacząco zwiększało się już po rocznej terapii arv. Ciekawą obserwacją wynikającą z przeprowadzonych badań jest stwierdzenie, że leki z grupy inhibitorów proteazy mają większy wpływ na poziom sirtuiny -1 niż inhibitory integrazy, co może wyjaśniać

więcej powikłań metabolicznych w trakcie leczenia arv tymi lekami. Doktorantka wykazała także, że spośród badanych sirtuin – sirtuina 6 odgrywa największą rolę w przebiegu zakażenia HIV i leczenia arv.

W trzeciej pracy Doktorantka badała wpływ terapii antyretrowirusowej na wybrane parametry metaboliczne i zapalne - iryzynę, miostatynę, peptyd YY, glukagonopodobny peptyd-1, dipeptydylo-paptydazę - 4, fetuinę A, pentraksynę 3, czynnik pochodzenia stromalnego 1 oraz chemokinę RANTES. Autorka wykazała znacząco niższe stężenia parametrów, którym przypisywana jest rola ochronna w rozwoju chorób metabolicznych w porównaniu z grupą osób niezakażonych, co potwierdza znaczenie samego HIV jako czynnika ryzyka rozwoju tych chorób. Istotną obserwacją wynikającą z przeprowadzonych badań jest wykazanie, że parametry te wzrastają już po roku leczenia antyretrowirusowego, choć nadal pozostają niższe w porównaniu z grupą kontrolną. Fakt ten potwierdza celowość jak najszybszego włączenia terapii antyretrowirusowej u wszystkich zakażonych HIV.

W czwartej pracy Doktorantka oceniała wpływ zakażenia HIV oraz terapii antyretrowirusowej na stężenie IL- 4, IL-7, IL-15. IL-4 odgrywa kluczową rolę regulatorową w różnicowaniu limfocytów B i Th2, promowaniu odporności humoralnej i tłumieniu odporności komórkowej, prowadząc do immunosupresji predysponującej do rozwoju chorób oportunistycznych w przebiegu zakażenia HIV. IL-7 jest cytokiną, która bierze udział w regulacji rozwoju limfocytów T, B i komórek NK i innych procesów immunologicznych i zapalnych prowadząc do zmiany w ekspresji modulatorów receptorów T, zwiększając ich przeżycie i proliferację. Jest uznanym markerem odbudowy układu immunologicznego. IL-15 - odgrywa kluczową funkcję w obronie przeciwwirusowej, wpływa na proliferację limfocytów T CD8 i utrzymywaniem limfocytów T pamięci swoistych dla zakażenia HIV. W przeprowadzonych badaniach



Autorka wykazała, że u zakażonych HIV stężenie IL-4 jest znacząco wyższe w porównaniu z grupą kontrolną, a leczenie arv – zdecydowanie obniża te wartości. Doktorantka wykazała, że nasilenie replikacji HIV powoduje wyższe stężenie IL-4, co znacząco wpływa na poziom immunosupresji, w procesie którego zaangażowana jest IL-4, a leczenie arv powoduje zmniejszenie stężenia IL-4. Podobne obserwacje Autorka poczyniła w stosunku do IL-7, tyle że w odniesieniu do liczby limfocytów T CD4 i CD8. U osób z CD4<300- stężenie IL-7 było 2,3-krotnie wyższe w porównaniu do mężczyzn z liczbą CD4>300. Jedynie stężenie IL-15, było nieznacznie niższe przed leczeniem w porównaniu z osobami leczonymi rok. Analizując badane parametry w zależności od grupy stosowanych leków, Autorka wykazała znacznie większe obniżenie parametrów zapalnych w grupie leczonych inhibitorami proteazy niż w grupie osób leczonych inhibitorami integrazy. Z danych wynikających z przeprowadzonych analiz wynika, że IL - 7 może być dobrym wskaźnikiem predykcyjnym odbudowy populacji limfocytów T CD4.

Należy podkreślić, że Doktorantka jest pierwszym Autorem w trzech pracach, a w jednej drugim, co świadczy o Jej największym wkładzie w przygotowanie, przeprowadzenie i podsumowanie przeprowadzonych badań. Współautorzy wyrazili zgodę na przedłożenie w/w prac jako część rozprawy doktorskiej.

#### **Uwagi krytyczne:**

Tytuł rozprawy nie jest w pełni adekwatny do zawartych w niej wyników. Doktorantka nie ocenia chorób współistniejących, a jedynie parametry, które mogą być przydatne w ocenie ryzyka ich wystąpienia.

Dobrze byłoby, aby we wstępie (paragraf 4.3) Doktorantka zamieściła także zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS, które corocznie opracowuje

rekomendacje pt „Zasady opieki nad zakażonymi HIV i chorymi na AIDS”, a nie jedynie rekomendacje europejskie.

Zdanie dotyczące stosowanych schematów terapeutycznych w rozdziale „Materiał i Metody”, w którym Autorka podaje że u mężczyzn zakażonych HIV stosowano ritonawir wzmocniony kobicystatem traktuję jako pomyłkę.

Autorka nagminnie używa sformułowania – miano wirusa – jest to żargon – powinno być liczba kopii wirusa.

W pracy znajdują się liczne błędy literowe, również w nazwach polskich leków antyretrowirusowych – w niektórych miejscach Autorka pisze ..-vir, powinno być wir np. rytonawir (strona 16).

Brak wyjaśnienia skrótu CD4 w języku polskim – a jest to najczęściej używany parametr u zakażonych HIV – liczba limfocytów T CD4.

W podrozdziale 6 – Materiał i Metody – paragraf 3 nie wymienia stosowanych zestawów odczynnikowych dla panelu 1 badań, czyli sirtuiny 1, 3 i 6. Co prawda w pracy załączonej podaje nazwę producenta i kraj pochodzenia, ale taka informacja powinna być w opisie prac. Tym bardziej, że inne odczynniki zostały wymienione z podaniem producenta i kraju pochodzenia.

Autorka przedstawiła 7 wniosków, które są raczej wynikami pracy. Za wniosek pracy można uznać jedynie, że przedstawione w pracy wyniki wstępne wymagają dalszych badań. Na przykład wnioskiem mogłaby być obserwacja, że osoby leczone schematami terapeutycznymi z inhibitorami proteazy mają większe ryzyko zaburzeń metabolicznych niż osoby leczone zestawem zawierającym inhibitor integrazy. Taką informację Doktorantka podaje w streszczeniu pracy.

Szkoda, że Doktorantka nie zamieściła dyskusji w części opisowej pracy, w której mogłaby wykazać się zdolnością do kompleksowej interpretacji uzyskanych wyników na tle danych z piśmiennictwa.

### **Podsumowanie:**

Mimo powyższych uwag, uważam, że materiał zebrany przez Doktorantkę i załączone publikacje stanowią istotny wkład w wiedzę na temat patogenezы zakażenia HIV i wpływu HIV i terapii antyretrowirusowej na rozwój licznych problemów zdrowotnych mimo uzyskania supresji replikacji HIV i odbudowy układu immunologicznego. Przedstawiona do oceny praca doktorska stanowi samodzielny i oryginalny dorobek naukowy Kandydatki. Praca mgr Karoliny Jurkowskiej spełnia warunki określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r., poz. 1668 ze zm.). Zwracam się z uprzejmą prośbą do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne o dopuszczenie mgr Karoliny Jurkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Aliqe Wicun'she -  
Drapeto