



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

Warszawa, 09.04.2021

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Martynty Biała pt „Analiza epidemiologiczna i molekularna zakażeń HPV u pacjentów zakażonych HIV”

Wirus brodawczaka ludzkiego HPV (ang. *Human Papillomavirus*) – jest najbardziej rozpowszechnionym wirusem przenoszonym drogą kontaktów seksualnych. Szacuje się, że 80% ludzi aktywnych seksualnie jest zakażonych tym wirusem. Konsekwencje zakażenia HPV zależą od typu wirusa. Znanych jest kilkanaście typów onkogennych, które związane są z rozwojem raka szyjki macicy oraz rakiem okolicy anogenitalnej. Natomiast typy nieonkogenne HPV powodują zmiany łagodne w postaci brodawek i kłykcin kończystych. W ostatnich latach obserwuje się znaczący wzrost zakażeń HPV, do którego niewątpliwie przyczynia się zmiana zachowań seksualnych. Grupą szczególnie narażoną na wystąpienie przetrwałych zakażeń HPV i powikłań zakażenia są osoby z immunosupresją, zwłaszcza zakażone HIV. U osób z nasiloną immunosupresją znacznie częściej stwierdza się zakażenia wysokoonkogennymi typami HPV. W populacji zakażonych HIV obserwuje się ostatnio znacznie częściej występowanie raka odbytnicy, zwłaszcza u osób mających kontakty analne. Ponadto obserwuje się wzrost częstości zakażeń HPV w jamie ustnej, co wiąże się z częstszym występowaniem raków głowy i szyi. Wśród czynników ryzyka wymienia

się młody wiek inicjacji seksualnej, kontakty analne i oralne bez prezerwatywy oraz dużą liczbę partnerów seksualnych.

Podjęcie przez Doktorantkę badań nad epidemiologią i charakterystyką molekularną zakażeń HPV u mężczyzn, którzy mają kontakty seksualne z mężczyznami (MSM ang. Men Who Have Sex with Men) zakażonych HIV uważam za bardzo istotne ze względów naukowych i przydatne praktycznie. Od kilku lat istnieje bowiem możliwość czynnego zapobiegania zakażeniom HPV poprzez podanie szczepionek, których obecnie są już 3 rodzaje. Poznanie epidemiologii HPV i związanego zagrożenia nowotworowego w grupie MSM może przyczynić się do skierowania działań profilaktycznych w tej populacji.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska jest bardzo staranna i edytorsko perfekcyjna. Wstęp jest rzeczowy, merytoryczny i systematyczny. Autorka w zwięzły sposób przedstawia najważniejsze wiadomości na temat wirusa HPV, jego typów, patomechanizmu zakażeń HPV, problemu zakażeń u chorych z immunosupresją. Szczegółowo omawia dotychczasową wiedzę na temat zakażenia HPV u zakażonych HIV. Przedstawia także metody profilaktyki zakażenia HPV. Opatrzanie wstępu informatywnymi ilustracjami ułatwia czytelnikowi zrozumienie mechanizmów patologicznych zachodzących po infekcji HPV. Przygotowanie wstępu szczegółowo wprowadzającego w badane zagadnienia świadczy o dobrym przygotowaniu Doktorantki do zaplanowanego badania naukowego.

Doktorantka postawiła sobie 5 istotnych celów badawczych tj. ocenę częstości występowania zakażeń HPV u zakażonych HIV mężczyzn utrzymujących kontakty seksualne z mężczyznami, ocenę częstości występowania poszczególnych genotypów HPV w jamie ustnej i w kanale odbytu w tej populacji, analizę parametrów immunologicznych i wirusologicznych i ich potencjalnych związków z wynikami badań

molekularnych, analizę czynników ryzyka zakażenia HPV na podstawie autorskiej ankiety oraz badanie częstości szczepień p/ko HPV w badanej populacji. Cele pracy zostały zaprojektowane logicznie i odpowiadają na aktualne zapotrzebowanie naukowe i kliniczne.

Założone cele autorka zrealizowała przeprowadzając badania u 82 osób, wśród których było 54 pacjentów MSM zakażonych HIV oraz 28 MSM niezakażonych HIV. Wszyscy badani wypełniali ankietę zawierającą pytania demograficzne oraz dotyczące życia seksualnego, w tym pytania o rodzaj seksu, szczepienia p/ko HPV oraz inne choroby przenoszone drogą płciową. Materiał do badań molekularnych pobierano z jamy ustnej i odbytu. W badanym materiale oznaczano obecność, stężenie oraz rodzaj genotypów HPV. Doktorantka przeprowadziła analizę wyników badań molekularnych z parametrami laboratoryjnymi u zakażonych HIV takimi jak liczba CD4, najniższa liczba CD4 stwierdzana kiedykolwiek u badanego, liczba kopii HIV RNA w surowicy, współistnienie chorób przenoszonych drogą płciową takich jak kiła, rzeżączka, chlamydia, koinfekcja HCV oraz nawykami - paleniem tytoniu, spożywaniem alkoholu i przyjmowaniem narkotyków. Prawidłowo zastosowała metody statystyczne, co świadczy o umiejętności wykorzystywania narzędzi statystycznych dla weryfikacji hipotez badawczych.

Wyniki badań Autorka przedstawiła w 21 tabelach i 8 wykresach opatrzonych zwięzłym komentarzem ułatwiającym czytelnikowi ich interpretację. Na szczególne wyróżnienie zasługuje graficzna forma prezentacji uzyskanych wyników. Analizując wyniki uzyskane z badań ankietowych, Doktorantka wykazała, że 1/3 badanych odbywała analne stosunki seksualne bez prezerwatywy. Zatrważająco wysokie dane dotyczą stosowania chemseksu, bardzo niebezpiecznego nowego trendu. Aż 20% badanych w grupie zakażonej HIV korzystało z chemseksu i 10% wśród MSM

niezakażonych HIV. Niewątpliwie jest to wynik, który bezwzględnie nakazuje skierowanie działań edukacyjnych dotyczących zagrożenia zdrowotnego związanego z takim stylem życia. Realizując założony cel badawczy, Doktorantka wykazała ogromne zagrożenie związane z HPV u zakażonych HIV MSM. W tej grupie aż 76% badanych było zakażonych HPV różnymi szczepami, a wielu z nich typami onkogennymi. Bardzo ważną obserwacją Doktorantki jest wykazanie związku pomiędzy nasileniem deficytu immunologicznego wyrażonym liczbą limfocytów CD4 a obecnością zakażenia HPV wysokoonkogennymi typami HPV tj HPV 16 i 18. Kolejną bardzo ważną obserwacją wynikającą z przeprowadzonych badań jest wykazanie związku z zakażeniem HPV 33 i kiłą. Ciekawym spostrzeżeniem Doktorantki jest wskazanie na związek pomiędzy paleniem papierosów a wyższą częstością zakażenia niskoonkogennymi typami HPV – HPV11. Te obserwacje niewątpliwie wymagają dalszego potwierdzenia w badaniach na większej grupie badanych.

Doktorantka ciekawie poprowadziła dyskusję odnosząc wyniki swoich badań do dostępnego piśmiennictwa zarówno krajowego, jak i międzynarodowego. Interesująco przedstawiona polemika z wieloma autorami i zamieszczone komentarze świadczą o dużych umiejętnościach wykorzystywania doniesień naukowych do wyciągania wniosków z dotychczas przeprowadzonych badań. Pracę kończy 7 dobrze sformułowanych szczegółowych wniosków, które wynikają z przeprowadzonych badań. Piśmiennictwo zawiera 99 wybranych prawidłowo i całkowicie wykorzystanych pozycji krajowych i zagranicznych. Obejmuje najważniejsze doniesienia naukowe ostatnich lat. W większości jest to piśmiennictwo międzynarodowe, co potwierdza aktualność tematu i umiejętności Autorki w zakresie jego wykorzystania.

Za najważniejsze wartości naukowo-poznawcze pracy uważam wykazanie, że u MSM zakażonych HIV istnieje poważne zagrożenie zakażeniem HPV oraz podkreślenie zależności między deficytem immunologicznym, wyrażonym liczbą limfocytów CD4, a zakażeniem wysokoonkogennymi szczepami HPV. Jest to bardzo ważny argument potwierdzający potrzebę jak najwcześniejszego rozpoczynania leczenia antyretrowirusowego. Ponadto, duże ryzyko zakażenia HPV wspiera rekomendacje systematycznego wykonywania badań cytologicznych u zakażonych HIV zarówno z kanału odbytu jak i gardła oraz promowanie szczepień p/ko HPV w grupie MSM. Wykazanie zależności pomiędzy liczbą limfocytów CD4 a zakażeniem wysokoonkogennymi szczepami HPV u zakażonych HIV sugeruje konieczność częstszych badań onkoprofilaktycznych w tej grupie chorych.

Wśród ograniczeń pracy należy zwrócić uwagę na dość małą liczebność badanych, co zauważa już sama Doktorantka. Mimo to, uważam, że przeprowadzone badania są reprezentatywne i mogą zostać wykorzystane w opracowywaniu rekomendacji zarówno dotyczących osób zakażonych HIV z grupy MSM, jak i rekomendacji profilaktyki nowotworowej wśród MSM. Jednocześnie zachęcam Doktorantkę do kontynuowania tych badań, które są bardzo przydatne klinicznie.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska lekarz Marty Biały pt „Analiza epidemiologiczna i molekularna zakażeń HPV u pacjentów zakażonych HIV” stanowi przykład wartościowej i klinicznie przydatnej pracy badawczej. Prawidłowe zaplanowanie, realizacja badań oraz przygotowanie manuskryptu świadczą, że Doktorantka jest dobrze przygotowana do prowadzenia pracy naukowej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Zwracam

się z uprzejmą prośbą do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lekarz Marty Biały do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych
i Hepatologii

prof. dr hab. n. med. Alicja Wiercińska-Drapała