

Bytom, 08 kwietnia 2018

Dr hab. med. Jerzy Jaroszewicz

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Hackiewicz

pt. „Ocena wpływu ludzkiego antygeny leukocytarnego HLA – B5701 na progresję zakażenia HIV-1 i odpowiedź na leczenie antyretrowirusowe”

przeprowadzonej pod kierunkiem: dr hab. n. med. Justyny D. Kowalskiej (promotor) oraz dr n. biol. Agnieszki Pawelczyk (promotor pomocniczy)

na zlecenie Dziekana II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Pomimo upływu już ponad trzech dekad od odkrycia ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) oraz dostępności nowoczesnych klas leków antyretrowirusowych wiele elementów patogenezы zakażenia oraz odpowiedzi na nie ludzkiego układu odporności pozostaje niezbadane. Przyczynia się to między innymi do braku możliwości szczepienia przeciwko HIV, jak również eliminacji zakażenia z ustroju człowieka. Niezwykle istotne są zatem prace pogłębiające wiedzę w zakresie immunopatogenezy zakażenia HIV.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Hackiewicz podejmuje tematykę immunopatogenezy zakażenia HIV, nie tylko w aspekcie poznawczym lecz również praktycznym. Doktorantka podjęła się nie tylko analizy znaczenia obecności ludzkiego antygeny leukocytarnego HLA – B5701 dla progresji zakażenia HIV lecz również jego wpływu na skuteczność leczenia antyretrowirusowego. Jest to doskonałym przykładem połączenia zdobyczy immunologii z rutynową praktyką kliniczną.

Rozprawa liczy 71 strony, ma układ klasyczny i zawiera streszczenie, wstęp, cele, materiał i metody, wyniki, dyskusję oraz piśmiennictwo. Jest dodatkowo wzbogacona 7 tabelami, 1 ryciną, 9 wykresami oraz wykazem skrótów.

Wstęp jest obszerny i zawiera szczegółowe informacje dotyczące zmienności genetycznej HIV, wpływu czynników gospodarza na przebieg zakażenia oraz odpowiedź na leczenie oraz pogłębiona informacje dotyczące znaczenia oznaczania HLA B57 w praktyce klinicznej. Na szczególne wyróżnienie zasługuje rozdział dotyczący znaczenia oraz zmienności genów w układzie HLA na przebieg zakażenia HIV, który wskazuje na głęboką znajomość zagadnienia przez Doktorantkę.

Lekarz Małgorzata Hackiewicz stawia 3 zasadnicze cele swojej rozprawy naukowej, które są spójne z naukowego punktu widzenia, lecz również mające znaczenie dla leczenia zakażonych HIV. Należy dodatkowo podkreślić, że wszystkie cele zostały zrealizowane na dalszych etapach rozprawy.

Zastosowana w rozprawie metodyka nie budzi wątpliwości. Wartym podkreślenia faktem jest, że wykorzystano różnorodne techniki, między innymi cytometrii przepływową oraz PCR w oznaczaniu obecności antygeny B5701 oraz podtypu HIV. Co więcej, uzyskane wyniki są analizowane w sposób rzetelny, z wykorzystaniem prawidłowych i metod statystycznych, obejmujących ocenę rozkładu parametrów, zastosowanie metod nieparametrycznych, modeli regresji jednoczynnikowej oraz analizę przeżycia metodą Kaplana-Meiera. Projekt uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej WUM. Co istotne grupa badana jest obszerna, w analizie HLA-B5701 i progresji choroby liczy 467 chorych, zaś w analizie czynników prognostycznych odpowiedzi na leczenie antyretrowirusowe 1133 osoby. Taka liczebność jest nie tylko istotna z punktu widzenia analizy statystycznej, lecz również rzadko spotykana w pracach naukowych z Polski i ma duże znaczenie publikacyjne.

Wyniki są przedstawione skrupulatnie, również z opisem tych bez istotności statystycznej. Wśród moim zdaniem najważniejszych jest stwierdzenie znamiennej zależności pomiędzy obecnością HLA-B5701 a niższych wartości wyjściowego HIV-RNA ($P=0.005$), jak również nadiru HIV-RNA ($P=0.024$). Co ciekawe również w odniesieniu do wartości nadir CD4 obserwowano różnice istotne statystycznie pomiędzy grupą z oraz bez obecności HLA-B5701 ($P=0.0055$). Wskazuje to na ewidentny korzystny wpływ tego antygeny na naturalny przebieg zakażenia HIV. Kolejną istotną z punktu widzenia naukowego lecz również praktyki klinicznej obserwacją jest związek pomiędzy HLA-B5701 i krótszym czasem odpowiedzi na leczenie antyretrowirusowe. Mediana czasu do uzyskania HIV-RNA <50 kopii/ul w grupie HLA-B5701(+) wynosiła 128 dni, zaś w zakażonych HIV bez tego antygeny 224 dni ($P<0.0001$). Co ciekawe i nie w pełni wytłumaczone w rozprawie różnica ta była szczególnie istotna dla zakażonych HIV subtypami nie-B. Chciałbym także zasugerować autorce dodatkową subanalizę, przed przygotowaniem pracy do publikacji, uwzględniającą schemat terapeutyczny leczenia anty-HIV

jako czynnik potencjalnie wpływający na czas odpowiedzi na leczenie. Warto jest też moim zdaniem podjąć się analizy dynamiki występowania HLA-B5701 w poszczególnych latach.

Uzyskane wyniki są nowatorskie, dotychczas nie opisane w piśmiennictwie światowym. Mają nie tylko znaczenie poznawcze, lecz również istotne znaczenie rokownicze w rutynowej praktyce klinicznej. Mogą mieć wpływ na wybór terapii antyretrowirusowej, opracowanie algorytmów oceny skuteczności leczenia w zależności od obecności HLA-B5701, motywowanie chorego do leczenia, a nawet projektowanie badań klinicznych.

Wyniki są krytycznie skonfrontowane ze stanem wiedzy w Dyskusji. Autorka nadaje kontekst swoich obserwacji w świetle prac polskich oraz światowych, wskazując na niedostatki wiedzy w poszczególnych obszarach. Co ważne, Doktorantka krytycznie punktuje niedostatki pracy wynikające z jej retrospektywnego charakteru oraz ocenia ich potencjalny wpływ na uzyskane wyniki. Piśmiennictwo liczy 97 pozycji, obejmuje najważniejsze publikacje i doniesienia z dziedziny uzyskane zarówno przez badaczy polskich jak i zagranicznych. Piśmiennictwo uwzględnia również najnowsze doniesienia z konferencji naukowych ostatniego roku, co jest ważne zważywszy na dużą dynamikę postępu wiedzy w zagadnieniu HIV.

Lekarz Małgorzata Hackiewicz w podsumowaniu swojej rozprawy doktorskiej sformułowała prawidłowe wnioski, które są uzasadnione przeprowadzonymi analizami. Wnioski mają nie tylko charakter poznawczy, lecz również praktyczny, mogący dodatkowo wzmocnić potrzebę oznaczania HLA-B5701 wraz z subtypem HIV, w celu uzyskania dodatkowych informacji o charakterze prognostycznym oraz rokowniczym.

Podsumowując przedstawioną do oceny rozprawę doktorską lekarz Małgorzaty Hackiewicz pt. „Ocena wpływu ludzkiego antygeny leukocytarnego HLA – B5701 na progresję zakażenia HIV-1 i odpowiedź na leczenie antyretrowirusowe” uważam za niezwykle ciekawą, wartościową oraz ważną z klinicznego punktu widzenia. Spełnia ona wymogi określone w art. 13 ust. 1 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki. Wnoszę zatem do Wysokiej Rady II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Małgorzaty Hackiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnoszę również o wyróżnienie tej pracy doktorskiej.

KIEROWNIK
Katedry i Oddziału Klinicznego
Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
dr hab. n. med. Jerzy Jaroszewicz