Załącznik nr 2

Elżbieta Jabłonowska
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
WSSZ im. dr Wł. Biegańskiego
ul. Kniaziewicza 1/5
91-347 Łódź, Polska

Autoreferat

1. ***Imię i nazwisko:*** Elżbieta Jabłonowska

2. ***Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.***

- dyplom lekarza: Akademia Medyczna w Łodzi, Wydział Lekarski, Łódź, 1990
- dyplom specjalisty I stopnia w dziedzinie chorób wewnętrznych, Łódź, 1997
- dyplom specjalisty II stopnia w dziedzinie chorób zakaźnych, Łódź, 1999 (egzamin zdany z wyróżnieniem)
- stopień doktora nauk medycznych: Akademia Medyczna w Łodzi, Wydział Lekarski, Łódź 2001 (praca wyróżniona), tytuł: *„Wpływ leczenia interferonem-alfa2A i preparatem TFX (Thymus factor X) na wybrane subpopulacje limfocytów krwi obwodowej u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C"*

3. ***Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.***

- Obecne zatrudnienie:

- Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, adiunkt
- Poradnia Nabytych Zaburzeń Odporności, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. Wł. Biegańskiego na stanowisku kierownika poradni
- Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. Wł. Biegańskiego w Łodzi, starszy asystent

-Wcześniejsze zatrudnienia

1991-1992 szkolenie podyplomowe -lekarz stażysta

1992-1994 praca w ZOZ Łódź-Bałuty

Od 10.1994 do 05.1999 asystent w Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu im. Wł. Biegańskiego w Łodzi

4. ***Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):***

Osiągnięciem naukowym będącym podstawą do wnioskowania o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego jest cykl prac jednotematycznych objętych wspólnym tytułem: **„Ocena ekspresji wybranych genów w biopunktatach wątroby oraz zachowania się wybranych wykładników stresu oksydacyjnego u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C ze szczególnym uwzględnieniem wpływu koinfekcji HIV"**

Opracowanie tego zagadnienia jest indywidualnym wkładem w naukę dotyczącym zagadnień z zakresu patogenezy przewlekłego zapalenia wątroby typu C, a w szczególności oceny ekspresji wybranych genów należących do grupy ISGs (*interferon-stimulated* genes), poszukiwanie czynników wpływających na ich ekspresję, a także oceny funkcji neutrofili oraz wybranych elementów ochrony antyoksydacyjnej. Praca ta koncentrowała się na znalezieniu odrębności związanych z koinfekcją HIV.

a) autorzy, tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa:

1. Elżbieta Jabłonowska, Kamila Wójcik, Ewa Koślińska-Berkan, Bożena Szymańska, Aleksandra Omulecka, Anna Piekarska: Expression of selected genes in liver biopsy specimens in relation to early virological response in patients with chronic hepatitis C with HCV mono- and HIV/HCV co-infection. Arch Virol, 2014, 159, 1365-71. **(IF- 2,03) (MNiSW- 20 p)**
2. Elżbieta Jabłonowska, Henryk Tchórzewski, Przemysław Lewkowicz, Jan Kuydowicz: Reactive oxygen intermediates and serum antioxidative system in patients with chronic C hepatitis treated with IFN-α and thymus factor X. Arch Immunol Ther Exp, 2005, 53, 529-533. **(IF- 1,0) (MNiSW- 10 p)**
3. Elżbieta Jabłonowska, Kamila Wójcik, Marek Nocuń: The influence of the treatment with pegylated interferon-alfa and ribavirin on neutrophil function and death in patients with HIV/HCV coinfection. Viral Immunol, 2012, 25, 2, 166-72. **(IF- 1,75) (MNiSW- 20 p)**
4. Elżbieta Jabłonowska, Kamila Wójcik, Barbara Kur, Przemysław Lewkowicz, Marek Nocuń: Neutrophil function and apoptosis in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon-α and ribavirin. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2012, 60, 1, 61-68. **(IF- 2,378) (MNiSW- 20 p)**

5. Elżbieta Jabłonowska, Kamila Wójcik, Bożena Szymańska, Aleksandra Omulecka, Hanna Cwiklińska, Anna Piekarska: Hepatic HMOX1 expression positively correlates with Bach-1 and miR-122 in patients with HCV mono and HIV/HCV coinfection. PLoS One. 2014 Apr 21;9(4):e95564. doi: 10.1371. **(IF- 3,73) (MNiSW- 40 p)**

b) omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Wprowadzenie do omawianych prac

Jednym z najważniejszych elementów odpowiedzi organizmu na zakażenie wirusowe jest produkcja interferonu alfa (IFN-α). W wyniku jego działania dochodzi do syntezy białek o działaniu przeciwwirusowym, wzrasta cytotoksyczność różnych komórek układu odpornościowego, dochodzi do pobudzenia czynności makrofagów, wzmaga się fagocytoza, zwiększa się wydzielanie wielu cytokin [1]. To bardzo szerokie działanie interferonu związane jest z przesyłaniem sygnału poprzez wewnątrzkomórkowe receptory, skutkujące modulacją ekspresji setek genów [1]. Jednak pomimo uaktywnienia systemu interferonowego, jak również stwierdzonej wielospecyficznej i poliklonalnej odpowiedzi limfocytów T cytotoksycznych na epitopy HCV, u większości pacjentów zakażonych HCV dochodzi do rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby [2,3]. Może to być spowodowane zaburzeniami immunoregulacji, powodującymi "wyczerpanie" funkcji układu odpornościowego. W pracy Urbani i wsp. [4], zaobserwowano, że u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (PZW-C) na limfocytach T cytotoksycznych rozpoznających epitopy wirusa HCV występuje wysoka ekspresja cząsteczki PD-1 (*Programmed cell death protein 1*), która jest markerem charakterystycznym dla komórek „wyczerpanych". Ponadto autorzy ci zaobserwowali, że związanie PD-1 przez ligand PDL-1 powodowało zwiększenie proliferacji specyficznych dla HCV limfocytów T cytotoksycznych. Inną istotną obserwacją, mogącą świadczyć o zaburzeniach immunoregulacji jest występowanie przed leczeniem z wykorzystaniem pegylowanego interferonu alfa (peg-IFN-α) wyższej ekspresji genów z grupy ISGs (interferon-*stimulated genes)* w biopunktatach wątroby u pacjentów, u których terapia jest nieskuteczna [5-7]. O wyczerpaniu systemu interferonowego mogłaby świadczyć praca Filipowicz i wsp. [8]. Autorzy ci oceniali ekspresję ISGs w dwóch punktach czasowych, przed włączeniem leczenia i 4h po podaniu pegylowanego IFN-α (peg-IFN-α). U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie była zła, po podaniu peg-IFN-α nie dochodziło do wzrostu ekspresji ISGs. Odwrotnie, u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie, wyjściowa ekspresja ISGs była niższa, ale po podaniu interferonu wzrastała. Autorzy uważają, że w

zakażeniu HCV aktywacja endogennego systemu interferonowego jest nieefektywna, gdyż dochodzi do zablokowania szlaku interferonowego. Prowadzone są liczne badania nad czynnikami wpływającymi na proces przekazywania sygnału indukującego lub hamującego ekspresję ISGs, bada się wpływ samego wirusa na blokowania ekspresji białek przeciwwirusowych, jak również znaczenie czynników genetycznych zależnych od gospodarza [9-15].

Nie jest do końca poznany mechanizm uszkodzenia hepatocytów u pacjentów z PZW-C. Jednak uważa się, że to odpowiedź układu odpornościowego jest głównym czynnikiem warunkującym przebieg i nasilenie zmian w wątrobie. Potwierdza to istnienie dodatniej korelacji pomiędzy naciekami limfocytarnymi a stopniem uszkodzenia heptocytów. Obserwowane w przebiegu zakażenia HCV zaburzenia immunoregulacji przyczyniają się nie tylko do przetrwania zakażenia, ale również do uszkodzenia komórek wątroby. Wydzielane cytokiny i chemokiny prozapalne aktywują komórki gwiaździste do produkcji kolagenu, co skutkuje nasileniem włóknienia [16,17].

W ostatnich latach podnosi się znaczenie samego wirusa HCV w procesie uszkodzenia hepatocytów. Wydaje się, że jest to związane ze stresem oksydacyjnym, wywołanym bezpośrednim wpływem wirusa. Korenega i wsp. [18] dowodzi, że proteina korowa HCV zaburzając funkcje mitochondriów może wywoływać zwiększoną produkcję reaktywnych form tlenu (ROS- *reactive oxygen species)*. Natomiast Ming-Ju [19] uważa, że połączenie proteiny E2 wirusa HCV i receptora CD81 z komórką gwiaździstą zwiększa produkcję i aktywność metalopeptydazy, a proces ten związany jest z niekontrolowaną produkcją wolnych rodników tlenowych. Inni autorzy natomiast wskazują na wpływ protein HCV na produkcję enzymów antyoksydacyjnych, na przykład hemoksygenazy typu 1 (HO-1). W jaki sposób HO-1 jest powiązana z replikacją HCV dokładnie nie wiadomo, ponieważ doniesienia na ten temat są sprzeczne [20-23].

Dlaczego u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV dochodzi do przyspieszenia naturalnego przebiegu zakażenia HCV i szybszej progresji włóknienia? Na to pytanie nie ma jednoznacznej odpowiedzi. Jest to najprawdopodobniej proces złożony, w którym główne znaczenie odgrywa immunosupresja wywołana zakażeniem HIV. Pogorszenie HCV-specyficznej odpowiedzi immunologicznej, translokacja bakteryjna i immunoaktywacja to zjawiska, które wydają się odgrywać kluczową rolę. Istotna może być również bezpośrednia rola wirusa HIV, gdyż ma on zdolność do replikacji w hepatocytach i komórkach gwiaździstych. Jego obecność może doprowadzać do nasilenia produkcji kolagenu, sekrecji

cytokin prozapalnych, wzmagania stresu oksydacyjnego, a także indukować apoptozę hepatocytów [24-27].

Praca pierwsza i częściowo piąta

Jej głównym celem było ustalenie czynników powodujących zwiększoną ekspresję ISGs, u osób z PZW-C, które nie odpowiadają na leczenie peg-IFN-α z ribawiryną.

Hipoteza badawcza

-Zwiększona ekspresja ISGs jest związana z czynnikami genetycznymi (IL28B C/T (rs12979860) (praca pierwsza).

Hipoteza alternatywna

- miR-122 (mikroRNA występujące w dużych ilościach w wątrobie) wpływa na wiremię HCV i warunkuje ekspresję ISGs (praca pierwsza i piąta).

Cele składowe:

- ocena czy ekspresja wybranych genów oraz miR-122 w biopunktatach wątroby jest związana ze skutecznością leczenia przeciwwirusowego.

-ocena czy ekspresja genów oraz miR-122 w biopunktatach wątroby koreluje z czynnikiem genetycznym jakim jest polimorfizm genetyczny IL28B C/T (rs12979860).

-ocena czy ekspresja miR-122 w biopunktatach wątroby różni się w zależności od wybranych parametrów: zmian histopatologicznych, wyników badań biochemicznych, poziomu wiremii HCV oraz genotypu HCV (praca piąta).

Grupa badana

Badanie objęło 65 chorych, 46 z monoinfekcją HCV i 19 z koinfekcją HIV/HCV. Wszyscy pacjenci kwalifikowani do badania byli zakażeni genotypem 1 lub 4 HCV. Natomiast z badania wykluczeni byli chorzy wcześniej leczeni przeciwwirusowo, z marskością wątroby, koinfekcją HBV. U pacjentów z koinfekcją HIV/HCV dodatkowym kryterium włączenia do badania była liczba limfocytów CD4>350 komórek/μl oraz wiremia HIV<50kopii/ml.

Ocena odpowiedzi na leczenie

Kinetyka wiremii HCV jest bardzo silnym czynnikiem prognostycznym skutecznego leczenia przeciwwirusowego. Pacjenci, u których wiremia HCV obniża się szybko, mają bardzo dużą szansę na trwałą odpowiedź wirusologiczną, natomiast ci, u których nie stwierdza się wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (EVR-*early virological response*), czyli

spadku wiremii HCV o co najmniej 2 log po 12 tygodniach leczenia, właściwie takiej szansy nie mają. W prezentowanej pracy badane parametry oceniano w odniesieniu do EVR.

Ekspresja wybranych genów oraz miR-122 a odpowiedź na leczenie

IFI27 (*Interferon alpha-inducible protein 27*) jest białkiem o działaniu proapoptotycznym, a jego wybór do oceny spowodowany był informacjami jakich dostarczył przegląd piśmiennictwa, w którym zwiększona ekspresja genu kodującego to białko korelowała z brakiem trwałej odpowiedzi wirusologicznej [6,28]. W prezentowanej pracy wykazano zwiększoną ekspresję IFI27 u pacjentów, którzy nie uzyskali EVR.

Białko SOCS3 (*Suppressor of cytokine signaling 3*) podobnie jak IFI27 kodowane jest przez ISGs, jednak jego produkcja wywołuje powstanie sygnału zwrotnego hamującego szlak Jak-STAT, co skutkuje zahamowanie ekspresji ISGs. W prezentowanej pracy ekspresja SOCS3 nie miała znaczenia prognostycznego w przewidywaniu EVR. Jest to ważna informacja, gdyż przegląd piśmiennictwa nie daje jednoznacznej odpowiedzi na temat roli SOCS3 w prognozowaniu skuteczności terapii. Wyniki prac prezentowanych przez innych autorów są sprzeczne. Wskazuje się zarówno na korzystne, jak i niekorzystne znaczenie wysokiej ekspresji SOCS3 dla przewidywania rezultatów leczenia [29-31].

MiR-122 należy do grupy mikroRNAz, będących potranskrypcyjnymi regulatorami produkcji białek. Te krótkie łańcuchy nukleotydowe mogą przyłączać się do wirusowego RNA i nasilać jego replikację [32]. Mogą one również wpływać na ekspresję białek kodowanych przez ISGs. W obecnej pracy nie wykazano, aby ekspresja miR-122 w biopunktatach wątroby była niezależnym czynnikiem prognostycznym dla EVR.

Czy ekspresja wybranych genów i miR-122 zależy od wariantu IL28B

W kolejnych analizach wykazano, że ekspresja IFI27 jest zależna od wariantu IL28B. U osób z genotypem CC IL28B, bez względu na rodzaj odpowiedzi, ekspresja tego genu była niższa w porównaniu do ekspresji stwierdzanej u osób z genotypem CT i TT IL28B. Obserwację tę potwierdziła analiza wieloczynnikowa, w której polimorfizm IL28B, a nie ekspresja IFI27 była niezależnym czynnikiem prognostycznym dla EVR.

W przeciwieństwie do IFI27 nie stwierdzono, aby ekspresja miR-122 czy SOCS3 zależała od polimorfizmu IL28B.

Czy ekspresja miR-122 zależy od wiremii HCV

W pracy piątej nie stwierdzono zależności pomiędzy poziomem wiremii HCV a ekspresją miR-122.

Korelacje pomiędzy miR-122, IFI27 i SOCS3

Nie wykazano korelacji pomiędzy miR-122 a IFI27. Wykazano pozytywną korelację pomiędzy ekspresją miR-122 a SOCS3 co jest ciekawą obserwacją, a poszukiwanie przyczyny tej zależności jest inspiracją do dalszych badań.

Znaczenie pracy

Wyniki prezentowanej pracy wskazują na znaczenie genetycznych czynników w regulowaniu ekspresji ISGs (polimorfizm IL28B). Uzyskane wyniki nie potwierdzają kluczowej roli miR-122 zarówno w regulacji wiremii HCV, jak i ekspresji ISGs u pacjentów z PZW-C.

Praktycznym przesłaniem tej pracy jest ponadto wykazanie, że ocena ekspresji wybranych genów z punktu widzenia klinicznego nie przynosi dodatkowych informacji prognostycznych. Jest to o tyle cenne, iż poprzednio wielu autorów wnioskowało o bardzo silnym znaczeniu prognostycznym oceny ekspresji ISGs. W pracach tych nie oceniano jednocześnie wszystkich czynników prognostycznych, które analizowałam w swoim projekcie naukowym.

Prace 2-5

Celem tych prac była ocena funkcji neutrofilów u pacjentów z PZW-C ze szczególnym uwzględnieniem produkcji wolnych rodników tlenowych przez te komórki, jak również wpływu leczenia peg-IFN-α z ribawiryną na funkcję tych komórek. Poddano również analizie wybrane elementy ochrony antyoksydacyjnej. Ponadto w pracy piątej odniesiono się do znaczenia wybranych mechanizmów regulujących ekspresję oksygenazy hemowej-1 (HO-1) u pacjentów z PZW-C.

Porównanie produkcji wolnych rodników tlenowych przez neutrofile u osób zdrowych oraz u pacjentów zakażonymi HCV.

W piśmiennictwie istnieją liczne prace wskazujące na znaczenie ROS w patogenezie PZW-C. Obserwowano zwiększoną peroksydację lipidów, białek i kwasów nukleinowych zarówno we krwi jaki i w biopunktatach wątroby [33-35]. Ponadto stwierdzano obniżony poziom zredukowanego glutationu w krwinkach czerwonych jak i w komórkach mononuklearnych krwi obwodowej [36,37].

W pracy 2 metodą chemiluminescencji badano wybuch tlenowy neutrofilów, poddano również ocenie całkowity potencjał antyoksydacyjny surowicy (TAS- *total antioxidant status*) u osób zdrowych oraz pacjentów z PZW-C. Oceniano chemiluminescencję neutrofilów spoczynkowych, jak również po stymulacji przez bakteryjne białka fMLP, opsonizowanym zymozanem oraz PMA (ester forbolu). Zarówno neutrofile niestymulowane jak i stymulowane fMLP u pacjentów z PZW-C wykazywały wyższą chemiluminescencję w

porównaniu do osób zdrowych (praca 2). Natomiast całkowita pojemności antyoksydacyjna surowicy u osób z PZW-C nie różniła się w porównaniu do osób zdrowych. Wyniki te wskazują na zachwianie balansu pomiędzy procesami pro- i antyoksydacyjnymi i potwierdzają znaczenie stresu oksydacyjnego w patogenezie tej choroby.

Porównanie wybranych funkcji neutrofili u pacjentów z monoinfekcją HCV i koinfekcją HIV/HCV przed włączeniem leczenia peg-IFN-α.

Neutrofile izolowane od pacjentów zakażonych HIV wykazywały zaburzenia chemotaksji, fagocytozy jak również produkcji wolnych rodników tlenowych [38,39]. Zaburzenia te dotyczyły nie tylko pacjentów z niską liczbą limfocytów CD4, ale występowały już na wczesnym etapie zakażenia [39,40].

O zachwianiu równowagi pomiędzy procesami pro- i antyoksydacyjnymi świadczą m.in. wysokie stężenie dialdehydu maleinowego (marker stresu oksydacyjnego), czy obniżone stężenie glutationu obserwowane u pacjentów zakażonych HIV [41,42]. Udowodniono, że różne białka HIV mogą indukować stres oksydacyjny, na przykład proteina Tat zwiększała produkcję anionorodnika ponadtlenkowego w mitochondriach [43], natomiast gp120 wywołuje zmniejszenie ilości manganowej izoformy dysmutazy ponadtlenkowej. Wolne rodniki tlenowe poprzez aktywacje NF-κB wpływają na ekspresję ponad stu genów, przyczyniając się między innymi do nasilenia replikacji HIV, apoptozy limfocytów CD4, wzrostu syntezy TGF-β1 [41,42,44,45]. Lin i wsp. w badaniach przeprowadzonych in vitro wykazali, że HIV i HCV współoddziałuje w procesie fibrogenezy poprzez indukowanie produkcji wolnych rodników tlenowych i aktywację NF-κB [46]. Według Lin i wsp. HIV zwiększa zarówno replikację HCV jak i nasila proces włóknienia poprzez indukowanie produkcji TGF-β1, czołowego mediatora fibrogenezy [45].

Celem tej części pracy było porównanie funkcji neutrofili u osób z monoinfekcją HCV względem pacjentów z koinfekcją HIV/HCV.

Oceniono ekspresję molekuł CD11b/MAC-1, CD16, CD18, CD62, produkcję wolnych rodników tlenowych oraz apoptozę i nekrozę neutrofili w tych dwóch grupach chorych.

Nie stwierdzono różnic w produkcji wolnych rodników tlenowych, ekspresji wybranych receptorów na neutrofilach, ani w nasileniu apoptozy i nekrozy neutrofili w obu badanych grupach. Należy jednak zwrócić uwagę, że wszyscy pacjenci z koinfekcją HIV/HCV rozpoczynający leczenie peg-IFN-α z ribawiryną i byli poddani leczeniu antyretrowirusowemu posiadali wiremię HIV<50 kopii/ml i liczbę limfocytów CD4> 350 komórek/μl. Wyniki naszych badań w sposób pośredni mogą wskazywać na pozytywny

wpływ leczenia antyretrowirusowego na historię naturalną przebiegu zakażenia HCV, jednak aby to potwierdzić konieczne jest rozszerzenie analiz w odniesieniu do innych grup chorych.

Aby stwierdzić w jaki sposób immunosupresja, jak również leczenie antyretrowirusowe wpływa na funkcję neutrofili zaplanowano w przyszłości ocenić funkcję tych komórek u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV na różnych etapach zakażenia HIV, również u osób nieleczonych antyretrowirusowo.

Wpływ leczenia interferonem na funkcje neutrofili oraz ich apoptozę u pacjentów z monoinfekcją HCV (praca 2 i 3) i koinfekcją HIV/HCV (praca 4)

Interferon znany jest ze stymulującego oddziaływania na produkcję wolnych rodników tlenowych. Pomimo tego, że wielu autorów obserwowało wzrost produkcji wolnych rodników tlenowych pod wpływem leczenia tą cytokiną, inni opisywali spadek stężenia substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS), co ma świadczyć o korzystnym oddziaływaniu interferonu na stres oksydacyjny [35,47,48].

W prezentowanej pracy w czasie leczenia IFN-alfa i ribawiryną (praca 4 i 5) obserwowano wzrost produkcji wolnych rodników tlenowych zarówno u pacjentów z monoinfekcją HCV jak i koinfekcją HIV/HCV. Ponadto aktywację neutrofili potwierdziło zwiększenie ekspresji CD11b. Cząsteczka CD11b jest podjednostką wchodzącą w skład receptora dla składnika C3 dopełniacza. Wiadomo, że wysoka ekspresja tego receptora na powierzchni neutrofili przyczynia się do wzrostu adhezji komórek i ich zdolności fagocytarnych.

Taka aktywacja neutrofili może sprzyjać hamowaniu namnażania HCV, z drugiej jednak strony może nasilać niekorzystne działanie stresu oksydacyjnego.

W prezentowanej pracy u pacjentów z monoinfekcją HCV aktywacja neutrofili w trakcie leczenia interferonem współistniała ze wzrostem całkowitej pojemności antyoksydacyjnej (praca 2). Jest to korzystne zjawisko, gdyż wzrost potencjału antyoksydacyjnego przy jednoczesnej aktywacji neutrofili, obserwowanej w trakcie leczenia interferonem, może chronić komórki przed nasilonym stresem oksydacyjnym. Innym ważnym procesem obserwowanym w trakcie leczenia interferonem (praca 4 i 5) było zwiększanie się odsetka neutrofili podlegających apoptozie. Najprawdopodobniej jest to następstwo aktywacji neutrofili, które po spełnieniu swojego zadania muszą zostać usunięte z miejsca działania.

W piśmiennictwie istnieją kontrowersje dotyczące wpływu interferonu na apoptozę neutrofili. Wyniki badań oceniające wpływ interferonu na apoptozę neutrofili przeprowadzone in vitro nie są jednoznaczne. Niektórzy autorzy stwierdzali, że pod wpływem działania tej cytokiny dochodzi do zwiększonej apoptozy tych komórek, inni odwrotnie,

obserwowali zwiększoną przeżywalność. Obecnie prezentowana praca jest pod tym względem wyjątkowa, gdyż ocenia wpływ interferonu w warunkach in vivo. W trakcie leczenia interferonem obserwowaliśmy, że na neutrofilach dochodzi do zmniejszenia MFI dla CD62L oraz dla CD16 z wysoką intensywnością fluorescencji (zjawisko charakterystyczne dla neutrofili podlegających apoptozie) co potwierdza opisany wpływ interferonu na te komórki.

Podsumowanie

Współistnienie zwiększonej aktywacji neutrofili oraz zmniejszania się wiremii HCV może świadczyć o znaczeniu tych komórek w procesie eliminacji HCV. Niekontrolowane zwiększenie produkcji wolnych rodników tlenowych u pacjentów zakażonych HIV w trakcie leczenia przeciwwirusowego z zastosowaniem peg-IFN-α z ribawiryną może nieść za sobą pewne zagrożenia. W piśmiennictwie zwraca się uwagę, że ROS poprzez aktywację czynnika NF-κB, przyczyniają się do transaktywacji HIV-LTR *(HIV- long terminal repeat)* w monocytach. Jednak w prezentowanej pracy nie obserwowano wzrostu wiremii HIV w trakcie leczenia interferonem, co jest korzystne i potwierdza bezpieczeństwo leczenia zakażenia HCV w trakcie skutecznej terapii antyretrowirusowej. Obserwowany wraz z aktywacją neutrofili wzrost całkowitej pojemności antyoksydacyjnej, a także zwiększona apoptoza neutrofili wydaje się być zjawiskiem korzystnym, chroniącym przed nadmierną produkcją ROS.

Praca piąta

HO-1 jest produktem genu HMOX-1 odgrywającym istotną rolę w ochronie przed stresem oksydacyjnym. Jest to ważny enzym cytoprotekcyjny, katalizujący degradację prooksydacyjnego hemu do bilirubiny, tlenku węgla i żelaza [49]. Ponadto wykazano, że produkty degradacji hemu hamują namnażanie HCV [50-53], co dodatkowo wskazuje na wyjątkowe znaczenie HO-1 w patogenezie PZW-C.

Celem tej pracy była analiza ekspresji HO-1 w biopunktatach wątroby w odniesieniu do wybranych parametrów klinicznych, zaawansowania zmian martwiczo-zapalnych i włóknienia (w badaniu histopatologicznym biopunktatów wątroby), jak również czynnika genetycznego, takiego jak polimorfizm IL28B. Dodatkowo oceniano jakie, u pacjentów z PZW-C, znaczenie ma białko Bach-1 (produkt genu kodującego helikazę RNA zależną od ATP) i miR-122 w regulowaniu ekspresji HO-1.

Grupę badaną stanowiło 90 pacjentów zakażonych HCV: 69 z monoinfekcją HCV i 21 z koinfekcją HIV/HCV.

W prezentowanej pracy stwierdzono, że u pacjentów z wyższą wiremią HCV ekspresja HO-1 była wyższa. Natomiast u pacjentów z większym nasileniem zmian

martwiczo zapalnych w biopunktatach wątroby oraz u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV ekspresja HO-1 była niższa. Co więcej u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV ekspresja HO-1 zależała od liczby limfocytów CD4 i wiremii HIV. U pacjentów z wiremią HIV poniżej progu wykrywalności i z liczbą limfocytów CD4 powyżej 350 komórek/µl, obserwowano wyższą ekspresję HO-1. Wyniki te wskazują na korzystne znaczenie HO-1 w patogenezie PZW-C. Nie stwierdzono aby ekspresja HO-1 zależała od polimorfizmu IL28B.

Jednym z mechanizmów regulujących ekspresję HO-1 u pacjentów z PZW-C może być hamowanie ekspresji tego genu przez białko Bach1. Ghazini i wsp. [22] stwierdzili niższą ekspresję HO-1 w liniach komórkowych ludzkiego raka wątrobowokomórkowego Huh7 w porównaniu do linii Huh7/NS3 (z ekspresją białek HCV). Ponadto niższa ekspresja HO-1 wiązała się z wyższą ekspresją Bach1. Autorzy ci wysunęli hipotezę, że zwiększona ekspresja HO-1 u pacjentów z PZW-C związana jest z obniżeniem ekspresji Bach1. Jednak wyniki obecnie przedstawianej pracy, jako jedyne przeprowadzone in vivo, nie potwierdzają modelu prezentowanego przez tych autorów. W prezentowanym badaniu wykazano, że u pacjentów z wyższą ekspresją HO-1 występowała jednocześnie wyższa ekspresja Bach1. Ponadto potwierdzono tą zależność na poziomie białka wykonując badanie metodą Western-Blot. Stwierdzono również pozytywną korelację pomiędzy ekspresją HO-1, a miR-122.

Podsumowanie

Stres oksydacyjny jest jednym z czynników nasilających włóknienie w wątrobie. Niższe stężenie HO-1 u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV (zwłaszcza u tych z niższymi wartościami CD4 i wykrywalną wiremią HIV), w porównaniu do pacjentów z monoinfekcją HCV świadczy o osłabieniu potencjału antyoksydacyjnego u tych pacjentów, co może skutkować przyspieszeniem progresji włóknienia w tej grupie chorych. U pacjentów z koinfekcją HIV/HCV i z niską liczbą limfocytów CD4 dołączenie preparatów antyoksydacyjnych do rutynowego leczenia może być szczególnie wskazane.

W prezentowanej pracy nie potwierdzono roli białka Bach1 jako regulatora ekspresji HO-1. Wyniki prezentowanego badania pozwoliły na wysnucie hipotezy, w której miR-122 poprzez wpływ na replikację HCV przyczynia się do wzrostu stresu oksydacyjnego, co skutkuje zwiększeniem produkcji HO-1. Hipoteza ta będzie weryfikowana w dalszym etapie mojej pracy naukowej.

Piśmiennictwo

1. Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM (2014) Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. Annu Rev Immunol 32: 513-545.

2. Cerny A, Fowler P, Brothers MA, Houghton M, Schlicht HJ, et al. (1995) Induction in vitro of a primary human antiviral cytotoxic T cell response. Eur J Immunol 25: 627-630.
3. Hiroishi K, Kita H, Kojima M, Okamoto H, Moriyama T, et al. (1997) Cytotoxic T lymphocyte response and viral load in hepatitis C virus infection. Hepatology 25: 705-712.
4. Urbani S, Amadei B, Tola D, Massari M, Schivazappa S, et al. (2006) PD-1 expression in acute hepatitis C virus (HCV) infection is associated with HCV-specific CD8 exhaustion. J Virol 80: 11398-11403.
5. Abe H, Hayes CN, Ochi H, Maekawa T, Tsuge M, et al. (2011) IL28 variation affects expression of interferon stimulated genes and peg-interferon and ribavirin therapy. J Hepatol 54: 1094-1101.
6. Sixtos-Alonso MS, Sanchez-Munoz F, Sanchez-Avila JF, Martinez RA, Dominguez Lopez A, et al. (2011) IFN-stimulated gene expression is a useful potential molecular marker of response to antiviral treatment with Peg-IFNalpha 2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1. Arch Med Res 42: 28-33.
7. Dill MT, Duong FH, Vogt JE, Bibert S, Bochud PY, et al. (2011) Interferon-induced gene expression is a stronger predictor of treatment response than IL28B genotype in patients with hepatitis C. Gastroenterology 140: 1021-1031.
8. Sarasin-Filipowicz M, Oakeley EJ, Duong FH, Christen V, Terracciano L, et al. (2008) Interferon signaling and treatment outcome in chronic hepatitis C. Proc Natl Acad Sci U S A 105: 7034-7039.
9. Lee C (2013) Interaction of Hepatitis C Virus Core Protein with Janus Kinase Is Required for Efficient Production of Infectious Viruses. Biomol Ther (Seoul) 21: 97-106.
10. Gale M, Jr., Foy EM (2005) Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. Nature 436: 939-945.
11. Arnaud N, Dabo S, Maillard P, Budkowska A, Kalliampakou KI, et al. (2010) Hepatitis C virus controls interferon production through PKR activation. PLoS One 5: e10575.
12. Vyas J, Elia A, Clemens MJ (2003) Inhibition of the protein kinase PKR by the internal ribosome entry site of hepatitis C virus genomic RNA. RNA 9: 858-870.
13. Bode JG, Ludwig S, Ehrhardt C, Albrecht U, Erhardt A, et al. (2003) IFN-alpha antagonistic activity of HCV core protein involves induction of suppressor of cytokine signaling-3. FASEB J 17: 488-490.
14. Bellecave P, Sarasin-Filipowicz M, Donze O, Kennel A, Gouttenoire J, et al. (2010) Cleavage of mitochondrial antiviral signaling protein in the liver of patients with chronic hepatitis C correlates with a reduced activation of the endogenous interferon system. Hepatology 51: 1127-1136.
15. Shrivastava S, Mukherjee A, Ray RB (2013) Hepatitis C virus infection, microRNA and liver disease progression. World J Hepatol 5: 479-486.
16. Heydtmann M, Adams DH (2009) Chemokines in the immunopathogenesis of hepatitis C infection. Hepatology 49: 676-688.
17. Zeremski M, Petrovic LM, Chiriboga L, Brown QB, Yee HT, et al. (2008) Intrahepatic levels of CXCR3-associated chemokines correlate with liver inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology 48: 1440-1450.
18. Korenaga M, Wang T, Li Y, Showalter LA, Chan T, et al. (2005) Hepatitis C virus core protein inhibits mitochondrial electron transport and increases reactive oxygen species (ROS) production. J Biol Chem 280: 37481-37488.
19. Ming-Ju H, Yih-Shou H, Tzy-Yen C, Hui-Ling C (2011) Hepatitis C virus E2 protein induce reactive oxygen species (ROS)-related fibrogenesis in the HSC-T6 hepatic stellate cell line. J Cell Biochem 112: 233-243.

20. Abdalla MY, Britigan BE, Wen F, Icardi M, McCormick ML, et al. (2004) Down-regulation of heme oxygenase-1 by hepatitis C virus infection in vivo and by the in vitro expression of hepatitis C core protein. J Infect Dis 190: 1109-1118.
21. Fujinaga H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K, Koike K (2011) Hepatocarcinogenesis in hepatitis C: HCV shrewdly exacerbates oxidative stress by modulating both production and scavenging of reactive oxygen species. Oncology 81 Suppl 1: 11-17.
22. Ghaziani T, Shan Y, Lambrecht RW, Donohue SE, Pietschmann T, et al. (2006) HCV proteins increase expression of heme oxygenase-1 (HO-1) and decrease expression of Bach1 in human hepatoma cells. J Hepatol 45: 5-12.
23. Abdalla MY, Ahmad IM, Spitz DR, Schmidt WN, Britigan BE (2005) Hepatitis C virus-core and non structural proteins lead to different effects on cellular antioxidant defenses. J Med Virol 76: 489-497.
24. Balagopal A, Philp FH, Astemborski J, Block TM, Mehta A, et al. (2008) Human immunodeficiency virus-related microbial translocation and progression of hepatitis C. Gastroenterology 135: 226-233.
25. Blackard JT, Kang M, St Clair JB, Lin W, Kamegaya Y, et al. (2007) Viral factors associated with cytokine expression during HCV/HIV co-infection. J Interferon Cytokine Res 27: 263-269.
26. Hong F, Tuyama A, Lee TF, Loke J, Agarwal R, et al. (2009) Hepatic stellate cells express functional CXCR4: role in stromal cell-derived factor-1alpha-mediated stellate cell activation. Hepatology 49: 2055-2067.
27. Operskalski EA, Kovacs A (2011) HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. Curr HIV/AIDS Rep 8: 12-22.
28. Asselah T, Bieche I, Narguet S, Sabbagh A, Laurendeau I, et al. (2008) Liver gene expression signature to predict response to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. Gut 57: 516-524.
29. Kim KA, Lin W, Tai AW, Shao RX, Weinberg E, et al. (2009) Hepatic SOCS3 expression is strongly associated with non-response to therapy and race in HCV and HCV/HIV infection. J Hepatol 50: 705-711.
30. Huang Y, Feld JJ, Sapp RK, Nanda S, Lin JH, et al. (2007) Defective hepatic response to interferon and activation of suppressor of cytokine signaling 3 in chronic hepatitis C. Gastroenterology 132: 733-744.
31. Persico M, Capasso M, Persico E, Svelto M, Russo R, et al. (2007) Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) expression and hepatitis C virus-related chronic hepatitis: Insulin resistance and response to antiviral therapy. Hepatology 46: 1009-1015.
32. Roberts AP, Lewis AP, Jopling CL (2011) miR-122 activates hepatitis C virus translation by a specialized mechanism requiring particular RNA components. Nucleic Acids Res 39: 7716-7729.
33. Gonzalez-Gallego J, Garcia-Mediavilla MV, Sanchez-Campos S (2011) Hepatitis C virus, oxidative stress and steatosis: current status and perspectives. Curr Mol Med 11: 373-390.
34. Higgs MR, Chouteau P, Lerat H (2014) Liver let die: oxidative DNA damage and hepatotropic viruses. J Gen Virol.
35. Mutlu-Turkoglu U, Ademoglu E, Turkoglu S, Badur S, Uysal M, et al. (1997) The effects of interferon-alpha on serum lipid peroxidation and total thiol content in patients with chronic active hepatitis-C. Res Commun Mol Pathol Pharmacol 96: 357-361.

36. Farinati F, Cardin R, De Maria N, Della Libera G, Marafin C, et al. (1995) Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis. J Hepatol 22: 449-456.
37. Swietek K, Juszczyk J (1997) Reduced glutathione concentration in erythrocytes of patients with acute and chronic viral hepatitis. J Viral Hepat 4: 139-141.
38. Chen TP, Roberts RL, Wu KG, Ank BJ, Stiehm ER (1993) Decreased superoxide anion and hydrogen peroxide production by neutrophils and monocytes in human immunodeficiency virus-infected children and adults. Pediatr Res 34: 544-550.
39. Murphy PM, Lane HC, Fauci AS, Gallin JI (1988) Impairment of neutrophil bactericidal capacity in patients with AIDS. J Infect Dis 158: 627-630.
40. Nielsen H, Kharazmi A, Faber V (1986) Blood monocyte and neutrophil functions in the acquired immune deficiency syndrome. Scand J Immunol 24: 291-296.
41. Shin DH, Martinez SS, Parsons M, Jayaweera DT, Campa A, et al. (2012) Relationship of Oxidative Stress with HIV Disease Progression in HIV/HCV Co-infected and HIV Mono-infected Adults in Miami. Int J Biosci Biochem Bioinforma 2: 217-223.
42. Awodele O, Olayemi SO, Nwite JA, Adeyemo TA (2012) Investigation of the levels of oxidative stress parameters in HIV and HIV-TB co-infected patients. J Infect Dev Ctries 6: 79-85.
43. Sacktor N, Haughey N, Cutler R, Tamara A, Turchan J, et al. (2004) Novel markers of oxidative stress in actively progressive HIV dementia. J Neuroimmunol 157: 176-184.
44. Aquaro R, Scopelliti F, Pollicita M, Perno CF (2008) Oxidative Stress and HIV Infection: Target Pathways for Novel Therapies? Future HIV Therapy 2: 327-338.
45. Lin W, Weinberg EM, Tai AW, Peng LF, Brockman MA, et al. (2008) HIV increases HCV replication in a TGF-beta1-dependent manner. Gastroenterology 134: 803-811.
46. Lin W, Wu G, Li S, Weinberg EM, Kumthip K, et al. (2011) HIV and HCV cooperatively promote hepatic fibrogenesis via induction of reactive oxygen species and NFkappaB. J Biol Chem 286: 2665-2674.
47. Higueras V, Raya A, Rodrigo JM, Serra MA, Roma J, et al. (1994) Interferon decreases serum lipid peroxidation products of hepatitis C patients. Free Radic Biol Med 16: 131-133.
48. Giorgini A, Capsoni F, Podda M, Lleo A, Battezzati PM, et al. (2009) Treatment with PEG-interferon and ribavirin for chronic hepatitis C increases neutrophil and monocyte chemotaxis. Ann N Y Acad Sci 1173: 847-857.
49. Abraham NG, Kappas A (2008) Pharmacological and clinical aspects of heme oxygenase. Pharmacol Rev 60: 79-127.
50. Zhu Z, Wilson AT, Mathahs MM, Wen F, Brown KE, et al. (2008) Heme oxygenase-1 suppresses hepatitis C virus replication and increases resistance of hepatocytes to oxidant injury. Hepatology 48: 1430-1439.
51. Hou WH, Rossi L, Shan Y, Zheng JY, Lambrecht RW, et al. (2009) Iron increases HMOX1 and decreases hepatitis C viral expression in HCV-expressing cells. World J Gastroenterol 15: 4499-4510.
52. Fillebeen C, Pantopoulos K (2010) Iron inhibits replication of infectious hepatitis C virus in permissive Huh7.5.1 cells. J Hepatol 53: 995-999.
53. Lehmann E, El-Tantawy WH, Ocker M, Bartenschlager R, Lohmann V, et al. (2010) The heme oxygenase 1 product biliverdin interferes with hepatitis C virus replication by increasing antiviral interferon response. Hepatology 51: 398-404.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych

W dziedzinie chorób zakaźnych pracuję od 1994 roku, kiedy to rozpoczęłam pracę w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii Akademii Medycznej (przemianowanej w 2002 r. na Uniwersytet Medyczny) w Łodzi. Od pierwszego roku pracy w Klinice rozwijałam także zainteresowania naukowe. Pierwsze moje publikacje dotyczyły chorób wątroby, były to prace poglądowe z zakresu patogenezy marskości żółciowej pierwotnej wątroby.
Elżbieta Jabłonowska. Pierwotna marskość żółciowa wątroby - zagadnienia genetyczne. Hepatol.Pol. 1995,2, 165-170. Elżbieta Jabłonowska. Zaburzenia immunologiczne u chorych na pierwotną marskość żółciową wątroby-poszukiwanie etiopatogenezy. Hepatol.Pol. 1996 ,3, 107-111.

Jednocześnie prowadziłam dociekania naukowe związane z wirusowym zapaleniem wątroby, ze szczególnym uwzględnieniem zagadnień dotyczących terapii skojarzonej interferonem-alfa2A i preparatem TFX. Podsumowaniem moich badań dotyczących tego zagadnienia była rozprawa doktorska pt.: *„Wpływ leczenia interferonem-alfa2A i preparatem TFX (Thymus factor X) na wybrane subpopulacje limfocytów krwi obwodowej u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C"* , którą obroniłam w roku 2001.

Zainteresowania naukowe dotyczące szczególnie przewlekłych chorób zapalnych wątroby kontynuowałam również po obronie pracy doktorskiej publikując szereg prac z tego zakresu tematycznego.

1. Elżbieta Jabłonowska. Współzakażenie HIV i HCV - aspekty epidemiologiczne, diagnostyczne, kliniczne i terapeutyczne. Przegl Epidemiol, 2004, 58, 621-628.
2. Elżbieta Jabłonowska. Patogeneza przewlekłego zapalenia wątroby typu C-wirus a układ odpornościowy. Gastroenterol Pol, 2005, 12(6), 539-544.
3. Elżbieta Jabłonowska, Henryk Tchórzewski, Małgorzata Banasik, Jan Kuydowicz. Importance of NK cells in predicting the effect of IFN-alfa (Roferon A) and thymus factor X (TFX) therapy in patients with chronic hepatitis C. Cent Eur J Immunol, 2007, 3, 113-118.
4. Tserenpuntsag Boldpioner, Jan Kuydowicz, Iwona Szaflik, Grażyna Kuydowicz, Barbara Cielecka, Ewa Majda, Małgorzata Bednarek, Elżbieta Jabłonowska, Aleksandra Omulecka. Comparative analysis of histopathological findings in liver bioptases and selected clinical and biochemical parameters of children with chronic hepatitis B, C and B/C. Exp Clin Hepatol, 2007, 3, 3, 11-15.

5. Kamila Wójcik, Elżbieta Jabłonowska, Eliza Dalecka-Sztwiertnia, Ewa Koślińska-Berkan, Anna Piekarska. The value of Doppler ultrasound of portal and hepatic veins in the assessment of severity of liver disease and the risk of variceal bleeding. Exp Clin Hepatol, 2007, 3, 4, 1-5.
6. Kamila Wójcik, Elżbieta Jabłonowska, Aleksandra Omulecka, Jan Kuydowicz, Anna Piekarska. The assessment of liver biopsy in patients with NAFLD and the correlation between the incidence of pathogenic factors and severity and liver disease. Exp Clin Hepatol, 2008, 4, 3/4, 39-42.
7. Kamila Wójcik, Elżbieta Jabłonowska, Aleksandra Omulecka, Jan Kuydowicz, Paulina Wejner-Mik, Anna Piekarska. Evaluation of the circulatory system and the risk of cardiovascular morbidity and mortality in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterol Pol, 2009, 16, 4, 259-268.
8. Zbigniew Jabłonowski, Jan Kuydowicz, Marek Sosnowski1, Waldemar Różański, Sławomir Jabłoński, Elżbieta Jabłonowska. Total serum testosterone estimation and ultrasonographic volumetric evaluation of testes in patients with alcoholic liver cirrhosis". Cent Eur J Med, 2009, 4, 3, 299-303.
9. Elżbieta Jabłonowska, Anna Piekarska, Ewa Koślińska-Berkan, Aleksandra Omulecka, Bożena Szymańska, Kamila Wójcik. Sustained virologic response and IL28B single-nucleotide polymorphisms in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon alfa and ribavirin. Acta Bioch Pol, 2012, 59, 3,333-337.

Drugim wiodącym tematem mojej działalności naukowej stały się problemy związane z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (*HIV-human immunodeficiency virus*) oraz zespołem nabytego niedoboru odporności (*AIDS-acquired immunodeficiency syndrome*). Wprowadzenie w 1996 roku wysoce skutecznego leczenia antyretrowirusowego HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) stało się punktem zwrotnym w leczeniu osób zakażonych HIV. Coraz szerzej dostępne leki antyretrowirusowe o różnym mechanizmie działania stworzyły szansę na poprawę rokowania u tych chorych. Po odbyciu stażu szkoleniowego na temat opieki nad pacjentami zakażonymi HIV w San Francisco General Hospital, USA w 1998 roku rozpoczęłam nowy rozdział w mojej pracy zawodowej. Od tego czasu badania i opieka nad pacjentami zakażonymi HIV, poza hepatologią, stała się głównym polem moich zainteresowań naukowych, co zaowocowało również licznymi publikacjami w tej tematyce. Dociekanie naukowe związane z

problematyką HIV/AIDS łączą się z moją codzienną pracą zawodową w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii oraz w Poradni Nabytych Zaburzeń Odporności.

Zajmowałam się między innymi oceną sytuacji epidemiologicznej zakażenia HIV w regionie łódzkim w kolejnych latach, obserwowując zmieniającą się epidemiologię tego zakażenia. Do 2005 roku główną drogą zakażenia HIV u pacjentów w regionie łódzkim było stosowanie narkotycznych środków odurzających, a od roku 2005 wśród pacjentów z nowo wykrytą infekcją HIV zaczęła dominować droga kontaktów seksualnych. Ta zmiana dominujących dróg zakażenia wpływała również na różnicę częstości występowania koinfekcji HIV/HCV jak i HIV/HBV. Problematyka występowanie współzakażeń HIV/HCV jak i HIV/HBV pojawiła się jako kolejne istotne zagadnienie kliniczne i pole moich dociekań naukowych.

1. Elżbieta Jabłonowska, Ewa Małolepsza. Profile of patients with newly diagnosed HIV in the Łódź region in Poland from 1996 to 2005. Arch Med Sci, 2009,5, 1-6.
2. Elżbieta Jabłonowska, Jan Kuydowicz , Ewa Małolepsza. Prevalence of HBV and HCV infection in HIV positive patients In Lodz region. HIV AIDS Rev, 2006,5 (2), 25-29.

W roku 2009 byłam współautorem rozdziału Rekomendacji PTN AIDS pt.: *„Leczenie koinfekcji HIV/HBV"*.

Przeprowadziłam również analizę przyczyn zgonów pacjentów zakażonych HIV zwracając uwagę na wzrost udziału chorób niezwiązanych z HIV jako przyczyny zgonów w kolejnych latach leczenia antyretrowirusowego (*cART-combined antiretroviral therapy*). Spostrzeżenia te odgrywają dużą rolę w odniesieniu do całościowej opieki zdrowotnej nad osobą zakażoną ludzkim wirusem niedoboru odporności.

1. Elżbieta Jabłonowska, Ewa Małolepsza. Causes of death in HIV-infected patients in the region of Lodz, Poland from 1995 through 2005. Cent Eur J Med, 2009, 4, 2, 179-183.

Osoby zakażone HIV częściej chorują na choroby nowotworowe. Oczywisty jest korzystny wpływ skojarzonej terapii antyretrowirusowej (cART) na zachorowalność i przebieg kliniczny nowotworów związanych z AIDS. Jednak w erze cART obserwuje się

zwiększającą się liczbę zachorowań na nowotwory niezwiązane z AIDS. W poniższych pracach skupiłam się nie tylko na ocenie sytuacji epidemiologicznej zachorowań na nowotwory u pacjentów zakażonych HIV w regionie łódzkim, ale również na poszukiwaniu zaburzeń, które mogą mieć znaczenie w ich patogenezie. Dokonałam między innymi oceny stężenia IL-6 i polimorfizmu IL-6(-174) C/G oraz stężenia IL-8 i polimorfizmu IL-8 (-251) T/A u kobiet zakażonych HIV jak i niezakażonych HIV w aspekcie raka sutka. U kobiet niezakażonych HIV z łagodnym guzem sutka stężenie IL-6 i IL-8 okazało się niższe w porównaniu do stężenia tej interleukiny zarówno u kobiet z rakiem sutka jak i u kobiet zakażonych HIV. Wysokie stężenie IL-6 u kobiet zakażonych HIV nie było związane z dystrybucją genotypów: IL-6(-174) ani IL-8 (-251) . Natomiast u kobiet z rakiem sutka stwierdziliśmy rzadsze występowanie genotypu T/T IL-8 (-251), co może wskazywać na ochronne znaczenie tego ostatniego w rozwoju raka sutka.

1. Elżbieta Jabłonowska, Ewa Małolepsza, Marta Strycharz, Kamila Wójcik. Zachorowania na nowotwory pacjentów zakażonych HIV z regionu łódzkiego w latach 1992-2010. Przegl Epidemiol, 2011, 65, 337-342.
2. Elżbieta Jabłonowska, Ewa Małolepsza, Małgorzata Kapszewicz-Klimczak, Marek Wieczorek, Andrzej Michalski, Jan Kuydowicz, Marta Strycharz. Zachorowania na nowotwory u pacjentów zakażonych HIV z regionu łódzkiego. Nowotwory, 2008, 58, 4, 337-342.
3. Agnieszka Kołacińska, Elżbieta Jabłonowska, Karolina Przybyłowska, Jan Rykała, Michał Galicki, Mariusz Pawlak, Zbigniew Morawiec. Interleukin-8 and the IL-8 (-251) T/A polymorphism in breast cancer and human immunodeficiency virus infection (HIV) – the role of the inflammatory microenvironment. Nowotwory, 2010, 60, 1, 8e-12e.
4. Elżbieta Jabłonowska, Agnieszka Kołacińska, Karolina Przybyłowska, Zbigniew Jabłonowski. Interleukin-6 and the IL-6 (-174) C/G polymorphism in breast pathologies and in HIV infected patients. Arch Med Sci, 2010, 6, 860-865.

Ponadto w tej tematyce jestem współautorką 3 prac poglądowych oraz corocznie publikowanych rekomendacji PTN AIDS dotyczących opieki nad pacjentem zakażonym HIV (podrozdział pt. „*Nowotwory niedefiniujące AIDS*")

1. Agnieszka Kołacińska, Elżbieta Jabłonowska, Karolina Przybyłowska, Mariusz Pawlak, Jan Rykała, Zbigniew Morawiec. Choroby piersi, ze szczególnym uwzględnieniem raka, u pacjentów zakażonych HIV. Nowotwory, 2007, 57, 2, 177-179. (praca poglądowa)
2. Boldpioner Tserenpuntsag, Agnieszka Kołacińska, Elżbieta Jabłonowska. Nowotwory związane z AIDS w erze skojarzonego leczenia antyretrowirusowego (HAART). Przegl Epidemiol, 2007, 61, 3, 529-534. (praca poglądowa)
3. Zbigniew Jabłonowski, Elżbieta Jabłonowska. Nowotwory układu moczowo-płciowego u osób zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności. Urol Pol, 2007, 60, 3, 203-207. (praca poglądowa)

Jako lekarz w swojej pracy badawczej zwróciłam uwagę na zagadnienia dotyczące leczenia ARV i objawów niepożądanych, które pojawiają się u pacjentów zakażonych HIV. Ponieważ leczenie antyretrowirusowe powinno być u tych chorych prowadzone przez całe życie, to problematyka zdarzeń niepożądanych pozostaje niezwykle istotna. Objawy uboczne, których wystąpienie w przebiegu długiego leczenia wydaje się nieuniknione stają się coraz częściej osobnym problemem klinicznym w tej grupie chorych. W niżej wymienionych pracach zajmowałam się tematem upośledzenia czynności nerek, hiperbilirubinemii oraz innymi objawami niepożądanymi, do których dochodzi u osób poddanych terapii cART. Określiłam również przyczyny przerwania leczenia antyretrowirusowego w Poradni Nabytych Zaburzeń Odporności w Łodzi. Doniesienia te pozwoliły na udoskonalenie sposobów leczenia u konkretnych chorych i sprawiły, że zdarzenia niepożądane łatwiej jest przewidywać i skuteczniej im zapobiegać. W roku 2009 byłam współautorem rozdziału Rekomendacji PTN AIDS pt.: *„Leczenie antyretrowirusowe-zmiany terapii"*.

1. Kamila Wójcik, Elżbieta Jabłonowska. Hyperbilirubinemia during therapy with atazanavir boosted with ritonavir in HIV-infected patiens in Lodz region. HIV AIDS Rev, 2012, 11, 2, 54-56.
2. Elżbieta Jabłonowska, Igor Drobniewski, Joanna Stępień. CMV retinitis or immune reconstitution inflammatory syndrome in patient infected with multidrug resistant HIV? HIV AIDS Rev, 2010, 9, 2, 48-51.
3. Elżbieta Jabłonowska, Ewa Małolepsza. Przyczyny przerwania leczenia antyretrowirusowego w Poradni Nabytych Zaburzeń Odporności w Łodzi. Przegl Epidemiol, 2010, 64, 4, 491-495.

Szczególnie bliska jest mi tematyka chorób nerek u pacjentów zakażonych HIV. Od roku 2007 jestem współautorką rozdziału na ten temat w corocznie wydawanych rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS, a także autorem prac dotyczących chorób nerek u pacjentów zakażonych HIV. W publikacjach tych oceniałam częstość występowania zaburzeń czynności nerek u pacjentów zakażonych HIV, a także stwierdziłam pogorszenie funkcji nerek u pacjentów w trakcie leczenia antyretrowirusowego.

1. Elżbieta Jabłonowska, Ewa Małolepsza, Kamila Wójcik. The assessment of renal function in HIV-positive patients before the introduction of antiretroviral therapy. HIV AIDS Rev, 2010, 9, 2, 45-47.
2. Elżbieta Jabłonowska, Kamila Wójcik, Ewa Małolepsza. The assessment of renal function in HIV-1 positive patients during antiretroviral therapy. HIV AIDS Rev, 2011, 10, 2, 17-21.

Tenofowir (TDF) jest lekiem antyretrowirusowym, którego stosowanie może skutkować uszkodzeniem kanalików bliższych nerek. Lek ten stosowany jest u większości pacjentów w trójlekowym zestawie leków antyretrowirusowych. Wraz z zespołem z Kliniki Chorób Zakaźnych postawiłam sobie za zadanie dokonanie oceny znaczenia wybranych biomarkerów subklinicznego uszkodzenia cewek bliższych nerek u pacjentów zakażonych HIV leczonych antyretrowirusowo. Badałam stężenie KIM-1 (*Kidney Injury Molecule-1*- Cząsteczka-1 uszkodzenia nerek) oraz L-FABP (*Liver-Type Fatty Acid Binding Protein* - wątrobowe białko wiążące kwasy tłuszczowe) w moczu osób bez jawnych cech zaburzenia funkcji nerek (bez białkomoczu, eGFR> 60 ml/min) stosujących leczenie z użyciem tenofowiru. Stwierdziłam, że u osób zakażonych HIV, w porównaniu do niezakażonych, stężenie L-FABP jest wyższe. Ponadto ustaliłam, że u pacjentów zakażonych HIV leczonych tenofowirem, najwyższe stężenia L-FABP występowały przy współistniejącej koinfekcji HIV/HCV oraz u osób z niską wagą ciała. Nie stwierdziłam, aby stężenie L-FABP różniło się w zależności od innych składników w zastosowanym schemacie cART. W świetle wyników tej pracy pacjenci z koinfekcją HIV/HCV oraz z niższą wagą ciała leczeni TDF mogą mieć zwiększone ryzyko dysfunkcji cewek nerkowych i powinni być częściej monitorowani w odniesieniu do tego zagrożenia. Wyniki naszej pracy mogą bezpośrednio przełożyć się na poprawę bezpieczeństwa leczenia antyretrowirusowego.

1. Elżbieta Jabłonowska, Kamila Wójcik, Anna Piekarska. Urine Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein and Kidney Injury Molecule-1 in HIV-Infected Patients Receiving Combined Antiretroviral Treatment Based on Tenofovir. AIDS Res Hum Retroviruses, 2014, 30,4, 363-369.

Ponadto jestem autorką i współautorką wielu innych prac w tematyce HIV. Doniesienia te poruszały tematykę akceptacji pacjentów zakażonych HIV przez pracowników służby zdrowia, skuteczności szczepień przeciwko WZW-A u osób zakażonych HIV, skuteczności klinicznej niektórych leków czy też rzadkich powikłań u tych pacjentów.

1. Elżbieta Jabłonowska, Ewa Małolepsza. Stopień akceptacji pacjentów HIV+ przez pracowników służby zdrowia w regionie łódzkim w ocenie samych zakażonych. Wiad Lek, 2007, 60, 11,12, 497–501.
2. Elżbieta Jabłonowska, Ewa Małolepsza. Ocena skuteczności szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A w grupie dorosłych osób zakażonych HIV z regionu łódzkiego - doniesienie wstępne. Przegl Epidemiol, 2008, 62, 3, 605-612.
3. Malgorzata Lemańska, Maria Jankowska, Iwona Cielniak, Adam Witor, Bartosz Szetela, Magdalena Leszczyszyn-Pynka, Anita Wnuk, Alicja Wiercińska-Drapało, Anita Olczak, Ewa Małolepsza, Elżbieta Jabłonowska, Grażyna Barałkiewicz, Paweł Skwara, Mohammed Musabbir Mian, Tomasz Mikuła.The role of nevirapine in the antiretroviral therapy. HIV AIDS Rev, 2008, 7, 1, 17-21.
4. Ewa Małolepsza, Elżbieta Jabłonowska. Prophylaxis of mother to child transmission of HIV in Lodz region. HIV AIDS Rev, 2006,5 (2), 30-33.
5. Agnieszka Łuczak-Piątek, Grzegorz Janiszewski, Elżbieta Jabłonowska. Udar mózgu u młodego mężczyzny w przebiegu kiły i zakażenia HIV. Udar Mózgu 2011, 13, 1, 2, 28-32. (opis przypadku)
6. Ewa Małolepsza, Elżbieta Jabłonowska. Pacjent HIV-pozytywny w gabinecie lekarza rodzinnego. Lekarz Rodzinny, 2004, l11,1220-1227. (praca poglądowa)

W oparciu o doświadczenia kliniczne i naukowe ośrodka łódzkiego nawiązano współpracę z innymi ośrodkami zajmującymi się opieką nad osobami zakażonymi HIV. Kooperacja ta oraz uczestnictwo we wspólnym projektach naukowych zaowocowały cyklem prac z zakresu epidemiologii molekularnej HIV. W opublikowanych badaniach oceniono

między innymi tendencję do zmian oporności na terapię u chorych zakażonych HIV w poszczególnych latach, jak również porównano występowanie oporności u osób rozpoczynających leczenie i tych w trakcie terapii antyretrowirusowej.

1. Grzegorz P. Stańczak, Janusz J. Stańczak, Michał J. Majchrzak, Ewa Burkacka, Alicja Wiercińska-Drapało, Magdalena Leszczyszyn-Pynka, Elżbieta Jabłonowska, Ewa Małolepsza, Andrzej Horban. HIV-1 drug resistance patterns among treatment-naive and therapy-experienced patients in Poland. HIV AIDS Rev, 2007, 6, 1, 32-36.
2. Grzegorz P. Stańczak, Janusz J. Stańczak, Magdalena Marczyńska, Ewa Firląg-Burkacka, Alicja Wiercińska-Drapało, Magdalena Leszczyszyn-Pynka, Elżbieta Jabłonowska, Ewa Małolepsza, Tomasz Dyda, Piotr Ząbek, Andrzej Horban. Evolving patterns of HIV-1 transmitted drug resistance in Poland in the years 2000-2008. J Med Virol, 2010, 82, 7, 1291-1294.
3. Joanna Smoleń-Dzirba, Magdalena Rosińska, Piotr Kruszyński, Jolanta Bratosiewicz-Wąsik, Janusz Janiec, Marek Beniowski, Monika Bociąga-Jasik, Elżbieta Jabłonowska, Bartosz Szetela, Kholoud Porter, Tomasz J. Wąsik. Molecular epidemiology of recent HIV-1 infections in southern Poland. J Med Virol, 2012, 84, 12, 1857-1868.
4. Joanna Smoleń-Dzirba, Magdalena Rosińska, Piotr Kruszyński, Jolanta Bratosiewicz-Wąsik, Janusz Janiec, Marek Beniowski, Monika Bociąga-Jasik, Elżbieta Jabłonowska, Bartosz Szetela, Tomasz J. Wąsik. Transmission of drug-resistant HIV-1 variants among individuals with recent infection in southern Poland. Curr HIV Res, 2013, 11, 4, 288-94.

Łódź 26.08.2014

Elżbieta Jabłonowska