



Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Anna Moniuszko-Malinowska
e-mail: neuroin@umb.edu.pl

Prof. dr hab. Anna Moniuszko-Malinowska
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Recenzja Rozprawy Doktorskiej lek. Mariusza Sapuły

pt. „Wpływ zakażenia adenowirusem 36 i innych wybranych czynników na zespół metaboliczny u osób żyjących z HIV”

Zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiencyvirus*, HIV) nadal stanowią wyzwanie globalne. Dzięki postępom w terapii antyretrowirusowej osiągniętych w ostatnich trzech dekadach, osoby żyjące z HIV mogą obecnie cieszyć się długością życia zbliżoną do populacji HIV-ujemnej. W związku z tym, zmieniają się również problemy pacjentów zakażonych wirusem HIV i coraz większą rolę zaczynają odgrywać choroby układu sercowo-naczyniowego i choroby nowotworowe niedefiniujące AIDS, tak jak w populacji ogólnej.

W literaturze znajdujemy pojedyncze doniesienia na temat związku zakażeń innymi wirusami, takimi jak: adenowirus 5, adenowirus 36 (Adv36), a czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. W hodowli komórkowej wykazano, że zakażenie Adv36 wiąże się z nadmierną adipogenezą. W modelach zwierzęcych i u ludzi obserwowano związek zakażenia Adv36 z rozwojem otyłości.

Uważam, że temat podjęty przez Doktoranta, jakim było określenie zależności między obecnością wykładników serologicznych przebytego zakażenia adenowirusem 36 (Adv36), a komponentami zespołu metabolicznego oraz wykładnikami stanu zapalnego związanymi

z ryzykiem sercowo-naczyniowym u dorosłych osób żyjących z HIV na skutecznej terapii antyretrowirusowej, jest aktualny i ważny.

Przedstawiona rozprawa na stopień doktora ma układ typowy dla opracowań w postaci cyklu publikacji. W skład pracy przygotowanej przez Doktoranta wchodzi następujące rozdziały: Wykaz stosowanych skrótów, Streszczenie w języku polskim, Streszczenie w języku angielskim, Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, Wstęp, Cele pracy, Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską oraz Kopie opublikowanych prac, Piśmiennictwo rozprawy doktorskiej, Opinia Komisji Bioetycznej, Oświadczenia współautorów. Podział na rozdziały jest klarowny.

We Wstępie Doktorant wyczerpująco przedstawił stan wiedzy dotyczący związku zakażenia wirusem HIV z ryzykiem sercowo-naczyniowym, zespołu metabolicznego u osób żyjących z HIV, istotnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, powiązań terapii antyretrowirusowej oraz innych zakażeń wirusowych z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

Doktorant postawił trzy cele szczegółowe, które są zrozumiałe. Na uwagę zasługuje cel trzeci oraz wyjaśnienie, że jego realizacja była możliwa dzięki przeglądowi literatury. Brakuje celu głównego.

Sekcja „Materiał i Metody” jest napisana konkretnie, choć brakuje określenia w jakiej klasie przeciwciała przeciwko adenowirusowi Doktorant oznaczał.

Następnie Doktorant szczegółowo opisuje wyniki, które były już opublikowane w pracy oryginalnej i przeglądzie systematycznym:

1. Sapuła M, Suchacz M, Kozłowska J, Cybula A, Siwak E, Krankowska D, Wiercińska-Drapała A. Adenovirus 36 Infection in People Living with HIV-An Epidemiological Study of Seroprevalence and Associations with Cardiovascular Risk Factors. *Viruses*. 2022 Jul 27;14(8):1639. doi: 10.3390/v14081639. PMID: 36016261; PMCID: PMC9412590.

Punktacja MEiN: 100. Impact Factor: 4,7.

2. Sapuła M, Suchacz M, Załęski A, Wiercińska-Drapała A. Impact of Combined Antiretroviral Therapy on Metabolic Syndrome Components in Adult People Living with HIV: A Literature Review. *Viruses*. 2022 Jan 11;14(1):122. doi: 10.3390/v14010122. PMID: 35062326; PMCID:PMC8780416.

Punktacja MEiN w roku publikacji: 100. Impact Factor: 4,7

Przeciwciała przeciwko Adv36 wykryto u 26,4% z 91 osób zakażonych HIV włączonych do badania. Obecność przeciwciał przeciwko Adv36 wiązała się z mniejszym

obwodem w talii i mniejszym stosunkiem talii do bioder, choć zależność ta była obecna jedynie w analizie jednoczynnikowej, ale już nie w analizie wieloczynnikowej. Odsetek osób na leczeniu hipolipemizującym był mniejszy wśród osób z wykrywalnymi przeciwciałami przeciwko Adv36, a efekt ten utrzymywał się również w analizie wieloczynnikowej.

Nie zaobserwowano istotnych różnic między grupą Adv36-serododatnią, a grupą Adv36-seronegatywną w zakresie innych parametrów związanych z zespołem metabolicznym (w tym m.in.: BMI, ciśnieniem tętniczym, glikemią na czczo, cholesterolem całkowitym oraz frakcjami LDL i HDL, triglicerydemią, odsetkiem pacjentów na terapii hipotensyjnej) oraz w parametrach stanu zapalnego (hsCRP, rezystyną oraz kalprotektyną w surowicy krwi). Ze względu na zbyt małą ilość pacjentów na leczeniu hipoglikemizującym nie uwzględniono tego parametru w analizie wieloczynnikowej, a w analizie jednoczynnikowej nie zaobserwowano istotnych różnic w tym zakresie między grupą Adv36(+) a grupą Adv36(-).

Autor wyciąga 4 wnioski:

- 1) Obecność przeciwciał Adv36 wiąże się z mniejszym ryzykiem dyslipidemii u osób żyjących z HIV.
- 2) Częste występowanie markerów serologicznych zakażenia Adv36 może sugerować potrzebę włączenia tego badania do kompleksowej opieki nad osobami żyjącymi z HIV.
- 3) Zakażenie Adv36 nie wzbudza przewlekłej aktywacji zapalnej u osób żyjących z HIV.
- 4) Dobierając terapię ARV, zwłaszcza u pacjentów z zespołem metabolicznym, należy wziąć pod uwagę wpływ poszczególnych leków ARV na komponenty zespołu metabolicznego.

W tym miejscu nasuwa się kilka pytań, które warto przedyskutować podczas publicznej obrony:

1. Czy w Tabeli nr 4 chodzi o ryzyko wystąpienia chorób takich jak nadciśnienie czy cukrzyca? Zależność pomiędzy przyjmowaniem terapii a statusem serologicznym sugeruje, że terapia prowadzi do zakażenia wirusem Adv36.
2. Na jakiej podstawie Autor sformułował Wniosek 1 „Obecność przeciwciał Adv36 wiąże się z mniejszym ryzykiem dyslipidemii u osób żyjących z HIV”, skoro nie wykazano różnic w stężeniu parametrów gospodarki lipidowej w analizie jedno- i wieloczynnikowej? Czy Autor sugerował się różnicą w przyjmowaniu leków obniżających stężenie lipidów?
3. Interesujące mogłoby być rozwinięcie Wniosku 2 o praktyczne implikacje rutynowego oznaczania markerów serologicznych zakażenia Adv36 w kompleksowej opiece nad osobami żyjącymi z HIV?

Dyskusja jest zwięzła, ale dojrzała. Doktorant prawidłowo porównuje wyniki swoich badań z danymi z literatury.

Piśmiennictwo składa się z 113 starannie przedstawionych, aktualnych pozycji, w większości zagranicznych.

Autor nie ustrzegł się drobnych błędów edycyjnych i stylistycznych, np. „Xu i współ.”, które w żaden sposób nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej pracy.

Reasumując, stwierdzam, że rozprawa doktorska lekarza Mariusza Sapuły pt. „Wpływ zakażenia adenowirusem 36 i innych wybranych czynników na zespół metaboliczny u osób żyjących z HIV” stanowi prawidłowo przeprowadzony proces badawczy. Doktorant udowodnił zdolność do prowadzenia badań naukowych, analizy wpływających z nich wniosków oraz podejmowania próby ich praktycznego zastosowania.

Uważam, że lekarz Mariusza Sapuła osiągnął stopień dojrzałości naukowej upoważniający go do ubiegania się o stopień doktora.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w „Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)”. W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza Mariusza Sapuły do dalszych etapów przewodu doktorskiego.