



Gdańsk, dn. 20 sierpnia 2024 r.

Recenzja

Rozprawy lekarza Mariusza Sapuły na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu zatytułowanej: „Wpływ zakażenia adenowirusem 36 i innych wybranych czynników na zespół metaboliczny u osób żyjących z HIV”.

Promotor: dr hab. med. Magdalena Suchacz

Badania będące podstawą recenzowanej rozprawy doktorskiej zostały przeprowadzone w Klinice Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w ramach Projektu Młodego Badacza WUM 1M22/1/M/MB/N/20.

Istotę rozprawy stanowią dwie publikacje opatrzone podsumowaniem:

1. 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](https://doi.org/10.3390/v14010122). PMID: 35062326; PMCID: PMC8780416. Punktacja MEiN w roku publikacji: 100. Impact Factor: 4,7.
2. 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](https://doi.org/10.3390/v14081639). PMID: 36016261; PMCID: PMC9412590. Punktacja MEiN: 100. Impact Factor: 4,7.
3. **Podsumowanie** o typowym dla nauk medycznych podziale na rozdziały – liczy 31 stron plus opinia komisji bioetycznej, załączone teksty powyższych publikacji oraz oświadczenia współautorów na temat ich udziału w obu pracach, czyli łącznie 71 stron, w tym streszczenie w języku polskim i angielskim, spisy skrótów i tabel. Autor w swej pracy ani w publikacjach nie zamieścił rycin.

Wstęp podsumowania w dużej mierze wiąże się z pierwszą z publikacji i dowodzi biegłej znajomości przez Doktoranta tematyki zakażenia HIV, terapii antyretrowirusowej, różnych aspektów ryzyka sercowo-naczyniowego oraz zespołu metabolicznego. Autor szeroko analizuje wpływ różnych współistniejących zakażeń wirusowych na występowanie zespołu metabolicznego wskazując na szerokie luki w wiedzy teoretycznej na temat patogenez i następstw zakażeń adenowirusowych. Recenzentowi nieco zabrakło szerszego odniesienia się do interpretacji wyników badań serologicznych anty-Adv36 w kontekście patogenez zakażeń adenowirusowych (w pracy był to podstawowy analizowany parametr laboratoryjny – być może Autor uznał ten zakres informacji za oczywisty zakres wiedzy podstawowej potencjalnego czytelnika). Nieco zabrakło także wskazania wprost roli komórek dendrytycznych, kluczowych w patogenezie zakażenia HIV, gdyż są pierwszym celem ataku i głównym miejscem replikacji HIV, celem działania leków antyretrowirusowych, a przede wszystkim są jednym z potencjalnych źródeł cytokin prozapalnych – recenzent wskazuje na nie również w kontekście przeprowadzonej Doktoranta analizy markerów reakcji zapalnej (hsCRP, kalprotektyny i rezystyny) czy powszechnie znanego lecz niejasnego patogenetycznego stanu przewlekłej aktywacji układu immunologicznego w przebiegu zakażenia HIV.



Autor prawidłowo i jasno sformułował trzy **cele pracy**, przy czym dwa pierwsze dotyczą oceny zależności pomiędzy zakażeniem Adv36 a występowaniem typowych klinicznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i zespołu metabolicznego oraz (drugi cel) wykładnikami laboratoryjnymi stanu zapalnego w populacji osób żyjących z HIV. Trzeci cel ambitnie zakładał stworzenie swoistego kompendium wiedzy na temat wzajemnych zależności pomiędzy zakażeniem HIV, zakażeniem Adv36, stanem zapalnym, terapią antyretrowirusową, czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i zespołem metabolicznym.

Metodologia badania nie budzi zastrzeżeń recenzenta – jest to badanie przeprowadzone w starym, dobrym, klinicznym stylu poprzez własnoręczne zebranie i analizę danych klinicznych, laboratoryjnych i epidemiologicznych na temat własnej grupy pacjentów, poprzedzone solidną analizą dostępnych danych literaturowych, z zastosowaniem typowych i prawidłowych narzędzi statystycznych. Recenzentowi nieco zabrakło bardziej szczegółowych informacji na temat doboru grupy 91 pacjentów: czy byli to wszyscy spełniający kryteria kwalifikacyjne i stale leczeni w ośrodku prowadzącym badanie, czy tylko wyselekcjonowana grupa, a może osoby zgłaszające się kolejno *de novo* do ośrodka w jakimś zdefiniowanym okresie? Ilu pacjentów odmówiło udziału w badaniu i ilu sumarycznie zaoferowano udział? Nieco więcej na ten temat, choć nie w pełni, mówi jedna z publikacji będących podstawą rozprawy. W tym miejscu recenzent pozwala sobie wskazać na ambitność zadania jakiego podjął się Doktorant: zarówno zakażenie HIV i terapia antyretrowirusowa, zespół metaboliczny jak i wszelkiego typu reakcje zapalne są zdarzeniami wieloaspektowymi i podlegającymi bardzo licznym czynnikom modyfikującym – genetycznym, kulturowym, żywieniowym, socjologicznym, psychologicznym, infekcyjnym, organizacyjnym (w zakresie dostępu do systemu opieki zdrowotnej i edukacji) – tak iż wyprowadzenie jednoznacznych i spójnych konkluzji jest tu niezwykle trudnym wyzwaniem. Co oczywiste – podstawowym pytaniem zadawanym sobie przez Autora brzmi: czy zakażenie Adv36 u osób żyjących z HIV modyfikuje czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego oraz występowanie zespołu metabolicznego? Jednak w swej istocie recenzowana praca jest po prostu badaniem przekrojowym, a w takim przypadku należy sobie również zadać, pozornie absurdalne, pytanie o to, czy możliwe są tu inne, a nawet odwrotne rodzaje zależności, np. czy zespół metaboliczny lub zakażenie HIV sprzyja w jakimś mechanizmie zakażeniu adv36...?

Uzyskane **wyniki** zostały przedstawione w podsumowaniu w czterech tabelach, w sposób uporządkowany, klarowny i oszczędny. Istotnie statystycznie zależności wykazały jedynie mniejszy obwód w talii i mniejszy stosunek talii do bioder u osób z obecnymi w surowicy przeciwciałami anti-Adv36, choć zależność ta była obecna jedynie w analizie jednoczynnikowej i nie występowała w analizie wieloczynnikowej. Natomiast oba rodzaje analizy potwierdziły znamienność statystyczną rzadszego występowania leczenia hipolipemizującego u osób z obecnymi w surowicy przeciwciałami anti-Adv36. Wyniki te trudno odnieść do dostępnych doniesień literaturowych, a nawet w niektórych przypadkach są one sprzeczne z innymi doniesieniami. W pracy nie wykazano istotnych zależności pomiędzy obecnością przeciwciał anti-Adv36 a parametrami klinicznymi i laboratoryjnymi opisującymi zakażenie HIV (wiremia, liczba CD4, CD8, CD4/CD8 i nadir CD4, czas od wykrycia zakażenia, okres przyjmowania i rodzaj ART, nałogi, aktywność fizyczna etc.), klinicznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (BMI, obwód talii i bioder, ciśnienie krwi, parametry lipidowe i glikemia, insulinemia, insulinooporność, stosowanie terapii przeciwcukrzycowej i przeciwnadciśnieniowej etc.) i wykładnikami stanu zapalnego (hsCRP, kalprotektyna, rezystyna).

Wobec powyższego **dyskusja** w podsumowaniu zajmuje trzy strony i przede wszystkim odnosi uzyskane wyniki do dostępnych danych literaturowych w zakresie badań klinicznych przedklinicznych, w modelach zwierzęcych, komórkowych i dużych populacyjnych badań obserwacyjnych u ludzi – wskazując na niejednoznaczność, a nawet sprzeczności w rezultatach uzyskiwanych w odmiennych badanych populacjach. W tym miejscu raz jeszcze należy podkreślić poziom wyzwania, jakiego podjął się Autor, ze względu na wieloaspektowość analizowanych zjawisk, bardzo liczne czynniki modyfikujące wyniki, a także najprawdopodobniej niski stopień zależności pomiędzy analizowanymi parametrami, najpewniej wymagający analizy matematycznej baz danych zawierających rekordy dziesiątek lub setek tysięcy pacjentów.

Lekarz Mariusz Sapuła prawidłowo formułuje cztery **wnioski**. Najważniejszy z nich jest ten pierwszy, wskazujący na mniejsze ryzyko dyslipidemii w grupie osób żyjących z HIV i z obecnością przeciwciał anti-Adv36. Wniosek ten stoi w sprzeczności z popularną swego czasu opinią, że zakażenie Adv36 sprzyja otyłości i zaburzeniom metabolicznym/lipidowym, co stanowiło proste usprawiedliwienie dla osób stygmatyzowanych z powodu nadwagi i otyłości: w tej narracji po prostu mieli pecha, bo zakazili się otyłością, w pewnym sensie stali się ofiarami Adv36. Autor jasno dowodzi, że narracja ta nie ma podstaw naukowych w badanej grupie pacjentów. Równie ważny jest wniosek trzeci, wskazujący na brak związku pomiędzy zakażeniem Adv36 a stanem przewlekłej aktywacji zapalnej, typowej dla zakażenia HIV. Tak sformułowany, w gruncie rzeczy negatywny, wniosek stanowi ważną przesłankę w dyskusji o mechanizmach prowadzących do otyłości i zaburzeń metabolicznych. Wniosek drugi ma charakter organizacyjny i dotyczy włączenia badań w kierunku Adv36 do panelu badań wykonywanych rutynowo u osób żyjących z HIV. Wniosek czwarty nie wynika wprost z uzyskanych wyników, jednak jest pochodną szerokiej analizy dostępnej literatury w zakresie doboru terapii antyretrowirusowej w kontekście ryzyka zespołu metabolicznego.

Autor w pracy cytuje 113 prawidłowo dobranych **pozycji literaturowych**, polskich i zagranicznych – w kolejności cytowania, z lat 2002-2024.

Przedstawiona recenzentowi rozprawa wydana jest starannie i w sposób estetyczny, jednak Autor w podsumowaniu nie ustrzegł się kilku oczywistych literówek, co najpewniej wskazuje na pośpiech w przygotowaniu tej części pracy. **Mimo to jest to rozprawa kompletna i domknięta** – z jednej strony wskazuje dalsze kierunki badań i działań, a z drugiej jednoznacznie zamyka pewne wątki analiz i spekulacji.

Podsumowując – recenzowana rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu „Wpływ zakażenia adenowirusem 36 i innych wybranych czynników na zespół metaboliczny u osób żyjących z HIV” autorstwa lek. Mariusza Sapuły **stanowi oryginalne i samodzielne (w ramach pracy zespołowej) opracowanie ważnego klinicznie i praktycznie problemu naukowego**. Jej wyniki nie wywołają przełomu w medycynie, jednak stanowią solidną metodologicznie i warsztatowo analizę dostępnych wyników i danych w tym zakresie. Na podkreślenie zasługuje nienaganny warsztat naukowy i publikacyjny Autora, a w szczególności Jego umiejętność formułowania jasnych i ważkich pytań, poprawnego metodologicznie przeprowadzenia analizy wieloczynnikowej bardzo złożonych baz danych (najpewniej daleko wykraczająca poza opisywane 91 pacjentów) oraz zdolność do klarownego przedstawiania uzyskanych wyników i wniosków. Szacunek budzi też odwaga publikowania tzw. negatywnych wyników, które często są pomijane, a jakże często negatywne odpowiedzi są równie ważne (choć mniej spektakularne) jak wykazanie ścisłych korelacji

analizowanych zmiennych. W opinii recenzenta przedstawiona do recenzji rozprawa wypełnia wymogi art. 187 Ustawy z dnia 18 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 r. poz. 742) i dlatego recenzent wnioskuje do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
Wydział Lekarski
Klinika Chorób Zakaźnych
81-519 Gdynia
ul. Powstania Styczniowego 9b
tel./fax 58 349 15 88 kchz@gumed.edu.pl

KIEROWNIK
Kliniki Chorób Zakaźnych GUMed

dr hab. n. med. Tomasz Smitacz