

Dr hab. n. med. Kamila Wójcik-Cichy

KATEDRA I KLINIKA CHOROÓB ZAKAŻNYCH I HEPATOLOGII

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

ul. Kniaziewicza 1/5 Łódź

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Mariusz Sypuła

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

Promotor: dr hab. n. med. Magdalena Suchacz

Przedstawiona do recenzji rozprawa lekarza Mariusza Sypuły „Wpływ zakażenia adenowirusem 36 i innych wybranych czynników na zespół metaboliczny u osób żyjących z HIV” składa się z dwóch prac będących pracami zbiorowymi, w tym jedna jest pracą oryginalną, a druga jest pracą poglądową. We wszystkich tych publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem, a Jego wkład w powstanie tych prac wynosi 60%. Wszystkie te prace zostały opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, a sumaryczny wskaźnik wpływu tych prac (Impact factor) wyniósł 9.4.

Przedstawiony do recenzji rozprawa doktorska obejmuje spis treści, wykaz stosowanych skrótów, numer projektu badawczego pracy, wstęp, cele pracy, wyniki, dyskusje oraz wnioski. Dołączone są również prace wchodzące w skład cyklu oraz piśmiennictwo.

Wprowadzenie skutecznego leczenia antyretrowirusowego (ARV) w 1995 roku zmieniło przebieg kliniczny zakażenia HIV, które obecnie stanowi chorobę przewlekłą

zaś średnia długość życia osób zakażonych HIV jest zbliżona do populacji ogólnej.

Jednakże leczenie antyretrowirusowe jest obarczone istotnymi działaniami niepożądanym w tym obserwuje się wzrost częstości występowania zespołu metabolicznego i ryzyka zdarzeń sercowo- naczyniowych w tej grupie pacjentów. Szacuje się, że zespół metaboliczny w zależności od zastosowanej definicji dotyczy od 16,7% do 31,3% pacjentów zakażonych HIV, zaś otyłość odpowiednio od 7,2 do 28% tych pacjentów.

Patomechanizm wystąpienia zespołu metabolicznego w tym otyłości u pacjentów zakażonych HIV jest złożony i wynika nie tylko z samego zakażenia i związanej z nim immunoaktywacji, ale również z prowadzonego leczenia antyretrowirusowego. Dogłębne poznanie mechanizmów związanych z rozwojem otyłości może być pomocne w doborze terapii ARV oraz wprowadzeniu postępowania mającego na celu redukcję ryzyka sercowo- naczyniowego w tej grupie pacjentów. Warto zaznaczyć, że otyłość prowadzi do rozwoju przewlekłego procesu zapalnego w obrębie tkanki tłuszczowej, którego konsekwencją jest m.in. wzrost wydzielania cytokin prozapalnych co wpływa na wystąpienie powikłań sercowo- naczyniowych, insulinooporności i dyslipidemii. Złożoność tych zagadnień wskazuje na konieczność prowadzenie dalszych badań nad różnymi patomechanizmami odpowiedzialnymi za wystąpienie otyłości i zespołu metabolicznego w tej grupie pacjentów. Z powyższych przyczyn uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Mariusza Sapuły jest bardzo aktualna.

Celem badawczym pracy doktorskiej było określenie zależności między obecnością wykładników serologicznych przebytego zakażenia adenowirusem 36 (Adv36), a komponentami zespołu metabolicznego, wykładnikami stanu zapalnego związanymi z ryzykiem sercowo-naczyniowym, długością leczenia antyretrowirusowego oraz odbudową liczby limfocytów CD4.

Dostępne aktualnie badania wskazują, że przebyte zakażenie Adv 36 może być odpowiedzialne za rozwój otyłości w niektórych grupach pacjentów. Wykazano, że u chorych z otyłością serologiczne markery przebytego zakażenia Adv 36 występują dwukrotnie częściej niż populacji pacjentów z prawidłową masą ciała, co może wynikać z wpływu zakażenia Adv 36 na proces różnicowania adipocytów i zawartość w nich lipidów. Jednakże paradoksalnie obecność przeciwciał Adv 36 w surowicy obserwowano częściej u chorych z lepszym profilem lipidowym i korzystniejszymi wykładnikami insulinooporności.

W prezentowanej pracy doktorskiej grupę badaną stanowiło 91 pacjentów żyjących z HIV, z czego 92,3% byli to mężczyźni. Przeciwciała przeciwko Adv36 wykryto u 26,4% badanych.

Obecność przeciwciał przeciwko Adv36 wiązała się z mniejszym obwodem w talii i mniejszym stosunkiem talii do bioder jedynie w analizie jednoczynnikowej. Zależności tej nie potwierdzono w regresji wieloczynnikowej. Jednakże wśród osób z wykrywalnymi przeciwciałami przeciwko Adv36 osób istotnie statystycznie rzadziej stosowano leczenie hipolipemizujące co potwierdzono również w analizie wieloczynnikowej. Nie zaobserwowano istotnych różnic między grupą Adv36-serododatnią a grupą Adv36-seroujemną w zakresie markerów przewlekłej aktywacji zapalnej oraz innymi parametrami związanymi z zespołem metabolicznym. Wyniki pracy pt. „Adenovirus 36 Infection in People Living with HIV-An Epidemiological Study of Seroprevalence and Associations with Cardiovascular Risk Factors” zostały opublikowane w *Viruses*. 2022 Jul 27;14(8):1639. doi: 10.3390/v14081639. PMID: 36016261; PMCID: PMC9412590.

Uzupełnieniem części badawczej prezentowanej pracy doktorskiej jest praca pogładowa, w której Doktorant dokonał przeglądu dostępnej literatury w zakresie wpływu zakażenia HIV i leków antyretrowirusowych na rozwój zespołu metabolicznego, a zwłaszcza na występowanie otyłości, cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Praca ta pt.: „Impact of Combined Antiretroviral Therapy on Metabolic Syndrome Components in Adult People Living with HIV: A Literature Review”, została opublikowana w *Viruses*. 2022 Jan 11;14(1):122. doi: 10.3390/v14010122. PMID: 35062326; PMCID: PMC8780416.

W pracy tej Doktorant podkreślił, że wzrost masy ciała po rozpoczęciu terapii ARV jest zjawiskiem częstym i może być wyrazem zdrowienia organizmu zwłaszcza u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV i towarzyszącymi chorobami oportunistycznymi w przebiegu AIDS. Z drugiej strony, wiadomo, że również niektóre osoby z krótko trwającym zakażeniem HIV bez aktywnych chorób oportunistycznych również zwiększają swoją masę ciała po włączeniu terapii ARV. Wykazano, że poszczególne grupy leków ARV różnią się znacząco w zakresie wpływu na masę ciała. Stosowanie inhibitorów integrazy wiąże się z większym ryzykiem wzrostu masy ciała w porównaniu do nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (ang. non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs) oraz większym lub podobnym ryzykiem wzrostu masy ciała jak użyciem inhibitorów proteazy (ang. protease inhibitors, PIs). W pracy tej podsumowano również wpływ samego zakażenia HIV oraz leczenia antyretrowirusowego na profil zaburzeń lipidowych. W przeciwieństwie otyłości, wyniki wielu badań wskazują na ich korzystny wpływ inhibitorów integrazy na wystąpienie zaburzeń lipidowych.

Literatura, na którą powołuje się Doktorant jest aktualna i obszerna, co świadczy o szerokiej znajomości tego zagadnienia.

Lekarz Mariusz Sapała w podsumowaniu swojej pracy doktorskiej sformułował cztery wnioski, które są uzasadnione przedstawionymi analizami. Wnioski te są skonfrontowane z stanem wiedzy przedstawionym w dyskusji. Wniosek 4 nie wynika z przeprowadzonych analiz badawczych lecz odnosi się do części pogłądowej doktoratu.

Wyniki prezentowanej pracy badań pokazują również, że poza zakażeniem HIV inne koinfekcje w tym Adv-36 mogą mieć wpływ na wystąpienie zespołu metabolicznego w tym otyłości i zaburzeń lipidowych. Z powyższych przyczyn uważam, że przedstawiona mi praca lek. Mariusza Sapały jest bardzo ciekawa i klinicznie istotna. Mam nadzieję, że wpływ innych czynników infekcyjnych na rozwój zespołu metabolicznego będą tematem dalszych analiz doktoranta w przyszłości.

Rozprawa zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, zgodę Komisji Bioetyki na prowadzone badanie (kod protokołu KB/97/2021, data akceptacji 2 czerwca 2021r.) oraz wymagane oświadczenia współautorów dotyczące ich wkładu w każdą publikację.

Manuskrypty stanowiące cykl rozprawy doktorskiej są zwarte tematycznie i wszystkie prace zostały opublikowane w czasopiśmie międzynarodowych. Sumaryczny wskaźnik IF (9.4) i świadczy o wysokiej jakości prac. Brak uwag merytorycznych a zwłaszcza w zakresie metodyki i analizy statystycznej danych w przedstawionej części pracy badawczej wynika z faktu, iż praca ta została wcześniej oceniona przez międzynarodowych ekspertów będących recenzentami czasopisma Viruses.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Mariusza Sapały zatytułowana „**Wpływ zakażenia adenowirusem 36 i innych wybranych czynników na zespół metaboliczny u osób żyjących z HIV**” spełnia wymogi określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 poz. 1668). Stawiam przeto wniosek Wysokiej Radzie Naukowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o jej przyjęcie i dopuszczenie lek. Mariusza Sapały do dalszych etapów przewodu doktorskiego.