



Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr Karoliny Jurkowskiej pt. „Przydatność wybranych parametrów w ocenie chorób współistniejących oraz terapii antyretrowirusowej u osób zakażonych HIV” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. n. farm. Agnieszki Piwowar (promotor) i dr n. farm. Beaty Szymańskiej (promotor pomocniczy).

1. Analiza układu pracy:

Rozprawa doktorska składa się z 12 głównych rozdziałów zawierających w sumie 133 strony. Rozprawa doktorska jest zbiorem czterech publikacji opublikowanych w recenzowanych czasopiśmie naukowych tj. (a) pracy przeglądowej: **Jurkowska K**, Szymańska B, Knysz B, Kuźniarski A, Piwowar A. Sirtuins as Interesting Players in the Course of HIV Infection and Comorbidities. *Cells*. 2021 Oct 13;10(10):2739 i (b) trzech prac badawczych: (1) **Jurkowska K**, Szymańska B, Knysz B, Piwowar A. The Effect of Antiretroviral Therapy on SIRT1, SIRT3 and SIRT6 Expression in HIV-Infected Patients. *Molecules*. 2022 Feb 17;27(4):1358 (2) **Jurkowska K**, Szymańska B, Knysz B, Piwowar A. Effect of Combined Antiretroviral Therapy on the Levels of Selected Parameters Reflecting Metabolic and Inflammatory Disturbances in HIV-Infected Patients. *J Clin Med*. 2022 Mar 19;11(6):1713 (3) Szymańska B, **Jurkowska K**, Knysz B, Piwowar A. Differences in Expression of Selected Interleukins in HIV-Infected Subjects Undergoing Antiretroviral Therapy. *Viruses*. 2022 May 7;14(5):997. Doktorantka jest pierwszym autorem w pracy przeglądowej jak również w dwóch pracach eksperymentalnych.

Prace badawcze zostały opatrzone wspólnym wprowadzeniem (rozdział 4) i celem pracy (rozdział 5). Rozprawa zawiera również rozdział poświęcony materiałom i metodom (rozdział 6), który odnosi się do wszystkich prezentowanych prac. Rozdział siódmy jest to omówienie publikacji wchodzących w skład doktoratu. Rozdział 8 i 9 to wspólne wnioski i podsumowanie. Rozdział 12 stanowią załączniki wraz z wymaganymi oświadczeniami.

2. Analiza Wprowadzenia (Rozdział 4)

Podrozdział 4.1: Ogólnie podrozdział 4.1. jest napisany zgodnie ze wszystkimi kanonami rozprawy akademickiej. W pierwszym zdaniu Doktorantka porusza problem zakażeń wirusem HIV wskazując, że jest to poważny problem medyczny, społeczny i ekonomiczny, niestety nie odnosi przytoczonych danych do odnośników dostępnych w piśmiennictwie. Cytowań brakuje również w następnym zdaniu, w którym Doktorantka podaje liczbę osób zakażonych wirusem HIV, liczbę rozpoznanych nowych zakażeń HIV jak również, liczbę zarejestrowanych w Polsce do 2020 roku przypadków zakażenia wirusem HIV.

Podrozdział 4.2: Rozdział napisany poprawnie. Jednakże, podobnie jak w podrozdziale 4.1. doktorantka opiera się na obserwacjach których źródło nie zostało podane. Np. w pierwszym zdaniu Doktorantka opisuje, że u około 2/3 osób zakażonych wirusem HIV rozwija się ostra infekcja retro-wirusowa nie podając odnośnika. Podobnie w zdaniu „Po ustąpieniu objawów, wiremii oraz liczba limfocytów T CD4+ obniża się, jednak nie do stanu sprzed zakażenia, a ustalony na tym etapie”. Zdanie to jest opisem obserwacji, która została już opublikowana i jako taka powinna mieć odnośnik. Np. zdanie „Jak pokazują dane z piśmiennictwa, liczba osób zakażonych wirusem HIV...” opatrzone jest cytowaniem $\bar{\tau}$ który potwierdza prawdziwość tego twierdzenia. Podobnie twierdzenia, że „Szybkie wdrożenie cART, dzięki zahamowaniu wiremii...” jak również opis najczęściej występujących zaburzeń u chorych z HIV powinny być poparte odnośnikami.

Podrozdział 4.3. Podrozdział ten opisuje sposoby leczenia antywirusowego. Wymienione są również obecnie stosowane leki antyretrowirusowe. Podobnie jak w poprzednich podrozdziałach Doktorantka powinna była poprzez prezentowane obserwacje lub stan faktyczny wiedzy odnośnikami dostępnymi w piśmiennictwie.

2.1 PODSUMOWANIE

Wprowadzenie do rozprawy jest napisane poprawnie zarówno językowo jak i pod względem zawartości naukowej. Wykazane przeze mnie niedociągnięcia nie umniejszają faktu, że Doktorantka zdołała kompleksowo wprowadzić czytelnika w realizowany temat co ułatwia czytelnikowi zrozumienie założeń pracy jak i jej wyników.

3. Analiza rozdziału Cel Pracy:

W rozdziale Cel Pracy Ddoktorantka wymienia 5 głównych punktów, z których punkt drugi jest w zasadzie celem doniesienia naukowego **Jurkowska K**, Szymańska B, Knysz B, Piwowar A. The Effect of Antiretroviral Therapy on SIRT1, SIRT3 and SIRT6 Expression in HIV-Infected Patients. *Molecules*. 2022 Feb 17;27(4):1358 a punkt trzeci doniesienia **Jurkowska K**, Szymańska B, Knysz B, Piwowar A. Effect of Combined Antiretroviral Therapy on the Levels of Selected Parameters Reflecting Metabolic and Inflammatory Disturbances in HIV-Infected Patients. *J Clin Med*. 2022 Mar 19;11(6):1713. Punkty pierwszy, czwarty i piąty spełniają rolę klamry spinającej prezentowane doniesienia naukowe.

W rozdziale tym Doktorantka pozwoliła sobie na dygresję odnośnie nowatorskiego charakteru badań co jest niewątpliwie prawdą. Jednakże informacja ta powinna znaleźć się raczej we WSTĘPIE lub DYSKUSJI do rozprawy doktorskiej a nie w CELACH pracy.

3.1. PODSUMOWANIE

Rozdział Cel Pracy został sformułowany czytelnie. Wymienione uwagi jedynie podpowiadają Doktorantce jak, w mojej opinii, powinien kształtować się cel pracy.

4. Analiza rozdziału Materiał i Metody

Analiza tego rozdziału wskazuje, że we wszystkich pracach badana była ta sama grupa osób tj. mężczyźni o średniej wieku 33 lata. Jednakże w publikacjach pt. „The Effect of Antiretroviral Therapy on SIRT1, SIRT3 and SIRT6 Expression in HIV-Infected Patients.” i “Effect of Combined Antiretroviral Therapy on the Levels of Selected Parameters Reflecting Metabolic and Inflammatory Disturbances in HIV-Infected Patients” średnia wieku grupy badanej wynosiła 34 lata. Natomiast w publikacji pt. “Differences in Expression of Selected Interleukins in HIV-Infected Subjects Undergoing Antiretroviral Therapy” informacji na temat wieku grupy badanej nie zamieszczono.

W rozdziale tym Doktorantka podjęła próbę dyskusji otrzymanych wyników. „Średnia wieku, indeks masy ciała (ang. Body mass index, BMI), stężenie glukozy na czczo (ang. Fasting blood glucose, FBG), triglicerydów (ang. Triglycerides, TG), cholesterolu LDL (LDL-C), cholesterolu (HDL-C) u mężczyzn zakażonych wirusem HIV przed (A) i po leczeniu (B) były zbliżone w badanej grupie pacjentów i grupie kontrolnej i nie różniły się istotnie statystycznie.” Sformułowanie to, moim zdaniem, powinno być umieszczone w części Wyniki Badań a nie Materiałach i Metodach.

Analiza podrozdziału Analiza statystyczna opisuje konglomerat metod statystycznych użytych w prezentowanych publikacjach. Doktorantka podaje, że używała testów U-Mann-Whitney i Wilcoxon’a w celu analizy między i wewnątrzgrupowej. Niestety zabrakło informacji jakie przesłanki spowodowały użycie odpowiednich testów. Informacja ta znajduje się w publikacjach i w zasadzie najlepszym rozwiązaniem byłoby przepisanie tej części z publikacji lub w ogóle jej pominięcie.

4.1. PODSUMOWANIE

Rozdział napisany poprawnie, jednak podana liczba osób badanych jest różna od liczby osób wykazanych w publikacjach.

5. Analiza publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej

W związku z tym, że rozprawę doktorską stanowi zbiór czterech publikacji, które omówione są w rozdziale 7 przedstawiam poniżej analizę zawartości naukowej prezentowanych publikacji.

5.1. Analiza publikacji Jurkowska K, Szymańska B, Knysz B, Kuźniarski A, Piwowar A. Sirtuins as Interesting Players in the Course of HIV Infection and Comorbidities. Cells. 2021 Oct 13;10(10):2739.:

W publikacji tej Doktorantka jest pierwszym autorem odpowiedzialnym za stworzenie koncepcji pracy, przygotowanie wersji wstępnej manuskryptu i wykonanie rycin. W publikacji tej

Doktorantka opisuje rolę sirtuin w organizmach. Jedynym punktem, który w mojej opinii powinien być rozszerzony jest powiązanie funkcji sirtuin z poziomem uorganizowania organizmów np. oddzielenie ssaków w tym wyszczególnienie funkcji tych białek u człowieka i innych organizmów takich jak *Sacharomyces cerevisiae*, tak jak to zostało uczynione w pierwszym zdaniu podrozdziału „Sirtuins Family—The General Role in Organisms”. Publikacja została napisana bardzo poprawnie pod względem językowym i naukowym. Na szczególną pochwałę zasługuje jakość rycin, które w prosty sposób objaśniają czytelnikowi opisywane zależności.

Interesującą konkluzją publikacji jest następująca opinia „... ważne jest poznanie szczegółowych mechanizmów w rozwoju wyżej wymienionych chorób. ... potencjalny udział sirtuin w komórkowych szlakach sygnałowych wspólnych z niektórymi białkami wirusowymi, prowadząc do osteoporozy (SIRT1, SIRT6), T2DM i insulinooporności (SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT6), chorób wątroby i zaburzeń metabolizmu lipidów (SIRT1, SIRT3, SIRT6), chorób układu krążenia (SIRT1, SIRT2, SIRT4, SIRT5, SIRT6), choroby nerek (SIRT1, SIRT3), oraz chorób jamy ustnej (SIRT1, SIRT4). Publikacja ta zawiera istotne informacje dotyczące potencjalnej roli sirtuin w przebiegu zakażenia HIV.

Przestawiona publikacja stanowiąca część dorobku do oceny na stopień doktora wykazuje, że Doktorantka jest bardzo dobrze zapoznana z tematem badań: publikacja zawiera 175 zacytowanych publikacji.

5.2. Analiza publikacji Jurkowska K, Szymańska B, Knysz B, Piwowar A. The Effect of Antiretroviral Therapy on SIRT1, SIRT3 and SIRT6 Expression in HIV-Infected Patients. *Molecules*. 2022 Feb 17;27(4):1358:

W publikacji tej Doktorantka odpowiedzialna była za stworzenie koncepcji badań, analizę danych i redakcję manuskryptu.

Celem pracy było zbadanie związku cART z ekspresją Sirtuiny 1 (SIRT1), Sirtuiny 3 (SIRT3) i Sirtuiny 6 (SIRT6) u mężczyzn zakażonych HIV. Publikacja jest napisana bardzo dobrze pod względem językowym i naukowym.

W rozdziale Statistical Analysis Doktorantka pisze „Variables with abnormal distribution...”. Polemizowałbym, że w statystyce nie ma anormalnych rozkładów. W największym uproszczeniu

są rozkłady parametryczne i nieparametryczne. Z analizy zawartości publikacji rozumiem, że chodzi o rozkład nieparametryczny.

Podsumowując uważam, że jest to praca nowatorska wykonana z należytą starannością naukową. W tym miejscu pokreślić należy wyrazistość danych przedstawionych w tabelach 1 do 7.

5.3. Analiza publikacji Jurkowska K, Szymańska B, Knysz B, Piwowar A. Effect of Combined Antiretroviral Therapy on the Levels of Selected Parameters Reflecting Metabolic and Inflammatory Disturbances in HIV-Infected Patients. J Clin Med. 2022 Mar 19;11(6):1713

W publikacji tej Doktorantka odpowiedzialna jest za koncepcję, analizę danych i redagowanie manuskryptu.

Celem przedstawionych badań była ocena wpływu cART na poziom wybranych parametrów związanych z metabolizmem węglowodanów i lipidów, chorobami układu krążenia i stanem zapalnym w osoczu pacjentów zakażonych HIV w stosunku do pacjentów niezakażonych.

W rozdziale Statistical Analysis pojawia się to czego zabrakło w poprzedniej publikacji tj. właściwe określenie rozkładu „Variables with non-parametric distribution were presented as...”. Podobnie jak w poprzednim doniesieniu na szczególną uwagę zasługuje klarowny sposób prezentacji danych w tabelach 1 do 6. W części Conclusions, dwa pierwsze zdania, w mojej opinii, powinny się znaleźć raczej w rezultatach.

Interującym jest spostrzeżenie, że „Uzyskane dane mogą być przydatne w monitorowaniu przebiegu zakażenia HIV, skuteczności leczenia lub optymalizacji terapii”. Może to być pomocne w zapobieganiu lub rozwoju chorób współistniejących związanych z zakażeniem HIV i przewlekłym stosowaniem cART.” W mojej opinii zdanie to podkreśla jakość użytkową prezentowanych wyników.

5.4. Analiza publikacji Jurkowska K, Knysz B, Piwowar A. Differences in Expression of Selected Interleukins in HIV-Infected Subjects Undergoing Antiretroviral Therapy. Viruses. 2022 May 7;14(5):997.

W publikacji tej Doktorantka była odpowiedzialna za stworzenie koncepcji badań, analizę danych i pisanie manuskryptu.

Celem publikacji było zbadanie wpływu cART na ekspresję wybranych cytokin: interleukin -4, -7 i -15 u osób zakażonych HIV.

Jedynym niedociągnięciem zauważalnym w tym doniesieniu jest brak opisu statystycznej grupy badanej. Doktorantka pisze, że krew pobrana została od 30 pacjentów niestety nie podając ich przedziału wiekowego. Analiza rozkładu prób została wykonana za pomocą dwóch testów „Kolmogorov–Smirnov and Lilliefors”, W zasadzie lepiej by było, gdyby tak jak w poprzednich publikacjach użyto analizy Shapiro-Wilk.

Podobnie jak w poprzednich doniesieniach wyniki badań przedstawione są bardzo starannie w tabelach 1 – 6.

Na wyróżnienie zasługuje pierwsze zdanie rozdziału Conclusions „The research results suggest the involvement of selected interleukins in HIV infection”, które w sposób klarowny podsumowuje wszystkie obserwacje prezentowane w publikacji.

5.5. PODSUMOWANIE

Analiza przedstawionej do oceny dysertacji na stopień doktora nauk farmaceutycznych jednoznacznie wskazuje na jej wyjątkowo wysoki poziom naukowy. Wykazane przeze mnie niedociągnięcia w rozprawie i publikacjach nie wpływają na ogólną ocenę dorobku, a mają jedynie na celu zwrócenie większej uwagi Doktorantce na staranność w przygotowaniu prac naukowych. Analiza cytowań przedstawionych publikacji wykazuje, że publikacja „Sirtuins as Interesting Players in the Course of HIV Infection and Comorbidities” jest obecnie cytowana 4 razy. Inne publikacje oczekują na cytowania. Biorąc pod uwagę fakt, że zostały one opublikowane na przełomie lat 2021/2022 cytowań należy spodziewać się w najbliższym roku.

Jednakże, ilość osób, które przeczytały pełny tekst tych publikacji jest imponująca, w sumie około 2000 razy świat naukowy zapoznawał się z pełnym tekstem tych publikacji. Obserwacja ta wskazuje, że prezentowane wyniki badań są interesujące i nowatorskie dla środowiska naukowego.

Podsumowując, przedmiotem ocenianej rozprawy doktorskiej jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a rozprawa prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydatki w dyscyplinie nauki farmaceutyczne oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Stwierdzam zatem, że rozprawa doktorska pani mgr Katarzyny Jurkowskiej spełnia warunki określone w art. 187 ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z 20. lipca 2018 roku (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zmianami).

Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie pani Karoliny Jurkowskiej do dalszych etapów postępowania.

Jednocześnie, mając na uwadze wysoki poziom przeprowadzonych badań naukowych oraz sposób ich prezentowania, jak również znaczący wkład wyników w rozwój nauk farmaceutycznych, składam wniosek o wyróżnienie rozprawy pani mgr Karoliny Jurkowskiej pod tytułem "Przydatność wybranych parametrów w ocenie chorób współistniejących oraz terapii antyretrowirusowej u osób zakażonych HIV" przez Radę Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne.

Dr hab.n.med. Ryszard Tomasiuk, prof. UTH Rad.

