

Autoreferat

1. **Imię i nazwisko:** Monika Bociąga-Jasik

2. **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania:**

- dyplom lekarza: Uniwersytet Jagielloński, Wydział Lekarski, Kraków, 1993, Nr 35/46/93
- dyplom specjalisty chorób wewnętrznych I stopnia, 1997, Nr 1336/179
- dyplom specjalisty chorób zakaźnych II stopnia, 2000, Nr 34330/7/I/2000
- stopień doktora nauk medycznych: nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego, Wydział Lekarski, 2003 rok na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem: **„Rola cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1 β , IL-8) w przebiegu bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych”**

3. **Informacje dotyczące dotychczasowego zatrudnienia w jednostkach naukowych:**

- od 1993 roku do 2005: zatrudnienie w Klinice Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum
- od 2005 do nadal: zatrudnienie w Katedrze Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum, Klinice Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum

4. **Wskazane osiągnięcia wynikające 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 część pracy zbiorowej – cykl jednotematycznych publikacji pod tytułem **„Ocena rozwoju lipodystrofii i zaburzeń metabolicznych, oraz patomechanizmu odpowiedzialnego za ich występowanie w grupie pacjentów zakażonych HIV leczonych antyretrowirusowo”**. Opracowanie wydzielonego zagadnienia jest indywidualnym wkładem w naukę dotyczącym zbadania patomechanizmu rozwoju

lipodystrofii, insulinooporności i dyslipidemii w przebiegu zakażenia HIV oraz w trakcie prowadzenia terapii antyretrowirusowej. Badania prowadzono zarówno w warunkach hodowli ludzkich preadipocytów i adipocytów, jak i w grupie pacjentów zakażonych HIV. Szczególną uwagę poświęcono ocenie funkcji mitochondriów, analizie ekspresji genów związanych z różnicowaniem adipocytów i akumulacją lipidów, ocenie apoptozy komórek, a także roli wolnych kwasów tłuszczowych, adipokin, cytokin oraz inkretyn (GIP) w rozwoju powyższych zaburzeń.

Badanie finansowane z grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego w latach 2009-2013 - **Nr N N402 421683**.

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

1. **Monika Bociąga-Jasik**, Beata Kieć-Wilk, Anna Kalinowska-Nowak, Tomasz Mach, Aleksander Garlicki: *Lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne jako powikłanie terapii antyretrowirusowej*. Przegl Lek. 2010, 67, 1332-4. (MNiSW - 5p)
2. **Monika Bociąga-Jasik**, Anna Polus, Joanna Górska, Urszula Czech, Anna Gruca, Agnieszka Śliwa, Aleksander Garlicki, Tomasz Mach, Aldona Dembińska-Kieć: *Metabolic effects of the HIV protease inhibitor - saquinavir in differentiating human preadipocytes*. Pharmacol Rep. 2013, 65, 937-950. (IF- 2.165) (MNiSW -25 p)
3. **Monika Bociąga-Jasik**, Joanna Górska, Anna Polus, Agnieszka Śliwa, Anna Gruca, Urszula Rażny, Anna Zdzienicka, Aleksander Garlicki, Tomasz Mach, Aldona Dembińska-Kieć: *Mitochondrial Function and Apoptosis of Peripheral Mononuclear Cells (PBMCs) in the HIV Infected Patients*. Curr HIV Res. 2013, 11, 263-270 (IF-2.135) (MNiSW - 20p)

4. **Monika Bociąga-Jasik**, Anna Polus, Joanna Góralska, Agnieszka Śliwa, Urszula Rażny, Anna Zdzenicka, Aleksander Garlicki, Tomasz Mach, Aldona Dembińska-Kieć: *Metabolic Complications and Selected Cytokines in HIV Infected Individuals*. Pol Arch Med Wewn. 2014, 124, 27-35. (IF-2.052) (MNiSW - 30p)

 5. **Monika Bociąga- Jasik**, Anna Polus, Joanna Góralska, Urszula Rażny, Dominika Siedlecka, Barbara Zapała, Robert Chrzan, Aleksander Garlicki, Tomasz Mach, Aldona Dembińska-Kieć: *Impact of antiretroviral therapy on selected metabolic disorders – a pilot study*. Adv Clin Exp Med. 2014, 23, 539-549, ISSN 1899-5276. (IF -0.333) (MNiSW – 15p)
- b) omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.**

Publikacja nr 1.

Lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne jako powikłanie terapii antyretrowirusowej

Wprowadzenie w 1995 roku skutecznego leczenia antyretrowirusowego (ARV) zmieniło obraz zakażenia HIV, które obecnie stanowi chorobę przewlekłą, a zastosowanie leków hamujących replikację wirusa umożliwia odbudowę i/lub zachowanie funkcji układu immunologicznego. Nie można jednak zapomnieć, że znaczące zmniejszenie śmiertelności i wydłużenie średniego czasu życia osób zakażonych HIV poddanych tego typu terapii wiąże się z ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych, wśród których istotną rolę odgrywają zaburzenia metaboliczne, takie jak: lipodystrofia, dyslipidemia i insulinooporność.

Początkowo uważano, że za wystąpienie lipodystrofii i zespołu metabolicznego odpowiedzialne są jedynie leki ARV z grupy inhibitorów proteazy (PIs). Obecnie wiemy, że mechanizm rozwoju tych zaburzeń jest bardziej złożony i związany jest także z zastosowaniem w terapii nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTIs), a także z samym zakażeniem HIV. Badania tkanki tłuszczowej pobranej od pacjentów nie leczonych ARV wykazują wystąpienie szeregu zmian, takich jak obniżenie mtDNA, zmniejszenie ekspresji genów kodujących białka mitochondrialne, zmniejszenie ekspresji czynników transkrypcyjnych kontrolujących różnicowanie adipocytów (PPAR- γ), a także białek związanych z metabolizmem adipocytów, takich jak adpionektyna. Równocześnie stwierdza

się zwiększoną ekspresję genów dla TNF- α i IL-6. Wprowadzenie do terapii PIs wpływa na różnicowanie się adipocytów poprzez zmniejszenie poziomu czynników transkrypcyjnych regulujących adipogenezę białka SREBP-1 (sterol regulatory binding protein-1) oraz PPAR- γ .

Lipodystrofia wiąże się także z wystąpieniem hiperlipidemii, w tym zwiększonego stężenia krążących wolnych kwasów tłuszczowych (WKT). Wyniki badań wskazują na toksyczną rolę WKT, które odgrywają rolę w patomechanizmie rozwoju insulinooporności, stłuszczenia wątroby, jak i rozwoju cukrzycy typu 2 drogą niszczenia komórek beta trzustki. Dodanie do hodowli adipocytów PIs powoduje aktywację lipolizy, która ulega normalizacji po odstawieniu leku.

Ważną rolę w patogenezie rozwoju lipodystrofii odgrywa zaburzenia funkcji mitochondriów. Badania tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych czy monocytów krwi obwodowej pobranych od osób zakażonych leczonych ARV wykazują zmniejszenie mtDNA, jak i zmiany w morfologii mitochondriów. Nowe światło na problem lipodystrofii rzucają wyniki badań wskazujące na istnienie predyspozycji genetycznej do wystąpienia lipoatrofii. Wśród polimorfizmu genów odpowiedzialnych za różnicowanie się tkanki tłuszczowej istotną rolę odgrywa polimorfizm genów czynników transkrypcyjnych odpowiedzialnych za końcowe różnicowanie się preadipocytów SVF w adipocyty, takich jak rodzina czynników PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*), C/EBP α (*CCAAT/enhancer binding protein-alpha*) i koaktywatora PPAR-gamma PGC-1. Czynniki te promują różnicowanie się adipocytów. Ponadto PGC-1 reguluje mitochondriogenezę (ilość mitochondriów obecnych w komórkach np. mięśni czy tkanki tłuszczowej), czyli stan metabolizmu (poziom utylizacji substratów: glukozy/WKT, generację ATP i termogenezę, zmniejszenie generacji wolnych rodników tlenowych przez mitochondria) i wtórnie insulinooporności. Wykazano, że biogeneza mitochondriów odgrywa podstawową rolę w różnicowaniu tkanki tłuszczowej, a remodeling mitochondriów w białej tkance tłuszczowej jest kluczowym elementem w odpowiedzi na leki z grupy tiazolidedionów, zwiększających wrażliwość na insulinę (np. rosiglitazonu).

Ważnym, odkrytym ostatnio szlakiem różnicowania się komórek progenitorowych jest tzw. „kanoniczny” szlak aktywacji genów wnt1-12 istotnych dla proliferacji, adhezji, apoptozy, samoodnowy i różnicowania się komórek tkanek organizmu. Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały ponadto, że aktywacja szlaku WNT bierze udział w proliferacji komórek beta trzustki, prawidłowym metabolizmie lipidów i wydzielaniu tzw. inkretyn - białek śluzówki jelit uwalnianych przez zawartą w pokarmach glukozę, a działających ochronnie na komórki beta trzustki. Inkretyny odpowiadają za 50-70% odpowiedzi insulinowej na posiłek osób zdrowych. Do najważniejszych hormonów inkretynowych utrzymujących prawidłową homeostazę glukozy należy GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) oraz GLP-1 (glukagon like

peptide). U pacjentów z cukrzycą typu 2 stwierdza się upośledzone wydzielanie GIP i GLP-1 po posiłku. Dotychczas nie wyjaśniono jednoznacznie roli inkretyn w rozwoju nietolerancji glukozy i cukrzycy w grupie pacjentów zakażonych HIV leczonych HAART. Nie można wykluczyć, że dysfunkcja komórek beta w tej grupie pacjentów może być związana z upośledzoną sekrecją inkretyn, co z kolei mogłoby mieć ważne implikacje terapeutyczne.

Wnioski: Pomimo licznych badań nad lipodystrofią i zaburzeniami metabolicznymi w przebiegu HIV, oraz leczenia ARV wiele jej aspektów wymaga dalszego wyjaśnienia. Nie ma bowiem markerów pozwalających w praktyce klinicznej przewidzieć możliwość wystąpienia lipodystrofii, z jej konsekwencjami metabolicznymi i powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Poznanie takich czynników może być pomocne w doborze terapii ARV, jak i wdrożeniu postępowania prewencyjnego np. przez dobór odpowiedniej diety.

Publikacja nr 2.

Metabolic effects of the HIV protease inhibitor - saquinavir in differentiating human preadipocytes

Wpływ inhibitora proteazy HIV – saquinawiru na metabolizm różnicujących się ludzkich adipocytów

Pomimo licznych badań do tej pory nie wyjaśnione zostało molekularne podłoże lipodystrofii związanej z terapią ARV. Ostatnie doniesienia dotyczące istotnych aspektów patofizjologii tkanki tłuszczowej sugerują, że rozwój lipodystrofii i zaburzeń metabolicznych może być wynikiem interakcji pomiędzy HIV i lekami ARV, ze szczególnym uwzględnieniem NRTIs i PIs. Leki te mogą upośledzać proces różnicowania adipocytów, wpływać na funkcję mitochondriów, zdolność komórek do prawidłowej odpowiedzi na stres oksydacyjny, apoptozę i wydzielania adipokin.

Celem pracy było ocena wpływu PI, saquinawiru (SQV, Invirase) na metabolizm, a także zmiany w ekspresji genów związanych z różnicowaniem i akumulacją lipidów w hodowli *in vitro* ludzkich pre- i adipocytów (CHUB-S7).

W badaniu wykorzystano Saquinawir (czystą substancję) (SQV, RO-31-8959/000 MRS). Stężenia SQV (1-30 μ M) zastosowane w pracy badawczej zostały wybrane na podstawie testu cytotoksyczności i dostępnych danych literaturowych dotyczących stężenia SQV w surowicy pacjentów zakażonych HIV, leczonych ARV.

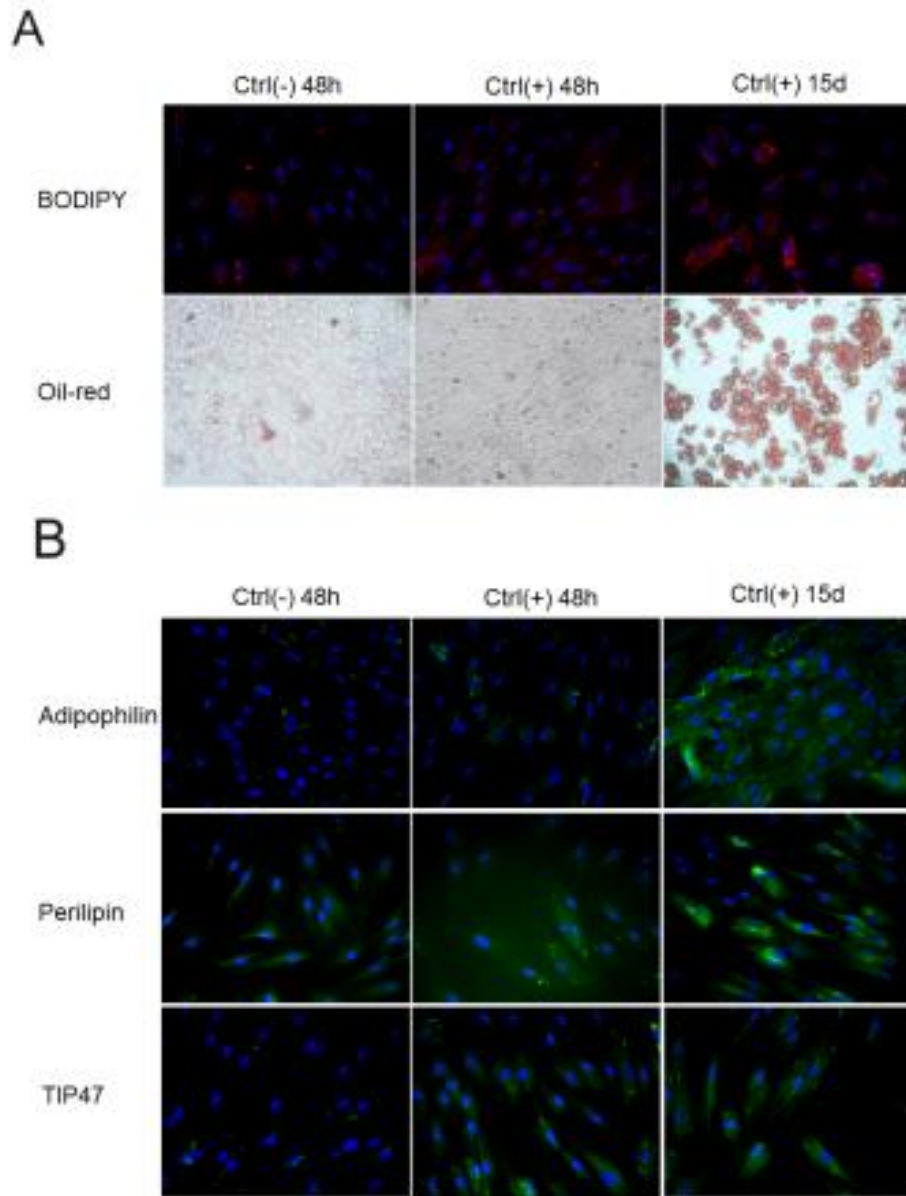
Oceniano funkcję mitochondriów: zużycie tlenu przez mitochondria, potencjał błony mitochondrialnej (MMP), wewnątrzkomórkową zawartość adenozyntrifosforanu (ATP).

Analizowano ekspresję wybranych genów związanych z różnicowaniem adipocytów i akumulacją lipidów: *WNT10a* (Wingless-type MMTV integration site family, member 10A), *C/EBP α* (CCAAT/Enhancer Binding Protein alpha), *ATF4* (Activating Transcription Factor 4 (tax-responsive enhancer element B67)), *CIDEc* (Cell Death-inducing DFFA-like Effector c), *ADIPOQ* (Adiponectin, C1Q), *LPIN1* (Lipin1). Badanie wykonano przy użyciu metody real-time PCR stosując *18S rRNA* jako gen referencyjny.

Oceniano także apoptozę i nekrozę komórek ludzkich pre- i adipocytów (FITC Annexin V/Dead Cell Apoptosis Kit (Invitrogen, Life Technologies, Carlsbad CA, USA)).

Przeprowadzone badanie wykazało wpływ SQV na gromadzenie lipidów przez komórki CHUB-S7. 15 dniowa inkubacja zróżnicowanych adipocytów z SQV, zwłaszcza w stężeniach $>10 \mu\text{M}$ znacząco zmniejszała wewnątrzkomórkową zawartość lipidów. Natomiast w przypadku preadipocytów nie stwierdzano wpływu SQV na gromadzenie się lipidów.

Poniżej zamieszczona rycina przedstawia wizualizację kropli lipidowych i białek PAT w trakcie różnicowania się ludzkich preadipocytach przy użyciu BD Pathway Bioimager 855 (20x powiększenie). Komórki były inkubowane przez 48 godzin z adipogennym podłożem MDI dla zainicjowania procesu różnicowania (Ctrl(+))48h), a następnie bez czynników różnicujących przez 15 dni (Ctrl(+))15d). Negatywna kontrola (Ctrl(-)) była inkubowana bez czynnika różnicującego. (A. Krople lipidowe barwione przy użyciu BODIPY 492/503 i Oil-Red-O (10x powiększenie). B Wizualizacja białek PAT w trakcie różnicowania (barwione z użyciem przeciwciał z Cy3).)



Oceniając funkcję mitochondriów w hodowli ludzkich pre- i adipocytów wykazano, hamujący wpływ SQV (w stężeniach: 20 i 30 μM) na zużycie tlenu, przy czym efekt ten był bardziej wyrażony w przypadku komórek zróżnicowanych. Nasze obserwacje wskazują, że dojrzałe adipocyty są bardziej wrażliwe na działanie SQV jeśli chodzi o zaburzenia dotyczące łańcucha oddechowego mitochondriów.

Podobne obserwacje dotyczyły zachowania się potencjału MMP komórek Chub-S7 pod wpływem SQV. Badanie wykazało niższe wartości MMP w zróżnicowanych adipocytach inkubowanych w obecności SQV (w stężeniach: 20 i 30 μM) przez okres 15 dni. Natomiast w przypadku niezróżnicowanych MMP wykazywał tendencję do wzrostu w przypadku zastosowania wyższych stężeń SQV. Celem zweryfikowania zdolności badanych komórek do produkcji ATP, oceniano wewnątrzkomórkową zawartość ATP w komórkach Chub-S7 w obecności SQV. Wykazano znamienne zmniejszenie stężenia ATP zarówno w preadipocytach, jak i adipocytach pod wpływem SQV (w stężeniach: 10-30 μM). Powyższe obserwacje wskazują, że SQV indukuje dysfunkcję mitochondriów zarówno niezróżnicowanych, jak i zróżnicowanych adipocytów.

Stwierdzonym w badaniu zaburzeniom dotyczącym metabolizmu adipocytów towarzyszyły zmiany ekspresji genów związanych z aktywacją stresu siateczki endoplazmatycznej (ER-stress) - *ATF4*, procesem różnicowania adipocytów - *WNT10a*, *C/EBPα*, *ADIPOQ*, oraz tworzeniem się krople lipidowych i apoptozy- *CIDEA*.

Ponadto wykazano, że SQV indukuje nekrozę i apoptozę w komórkach Chub-S7, przy czym proces ten był bardziej wyrażony w komórkach zróżnicowanych, co wskazywałoby na ich większą wrażliwość.

Podsumowanie uzyskanych wyników: Uzyskane wyniki badań przeprowadzonych w warunkach hodowli in vitro wykazują, że SQV w stężeniach obserwowanych w surowicy pacjentów podczas terapii ARV, w znaczący sposób upośledza metabolizm adipocytów. Bardziej wrażliwe na wpływ SQV zdają się być zróżnicowane adipocyty. W zróżnicowanych komórkach Chub-S7 pod wpływem SQV dochodziło do znaczącego spadku: MMP, zużycia tlenu oraz produkcji ATP.

Powyższe zmiany metabolizmu adipocytów wiązały się ze zmianami ekspresji genów związanych z:

- aktywacją stresu siateczki endoplazmatycznej - *ATF4*,
- procesem różnicowania adipocytów - *WNT10a*, *C/EBPα*, *ADIPOQ*,
- tworzeniem się krople lipidowych i apoptozy- *CIDEA*

Inkubacja komórek Chub-S7 w obecności SQV związana była z nasileniem procesu nekrozy i apoptozy.

Wnioski: Przeprowadzone na modelu komórkowym badanie nad patogenezą lipodystrofii indukowanej przez PI (SQV) wykazuje złożony mechanizm jej rozwoju, związany nie tylko z upośledzeniem funkcji mitochondriów, ale także zmianami w ekspresji genów odpowiedzialnych za aktywację stresu siateczki endoplazmatycznej, tworzeniem się kropli lipidowej i różnicowaniem preadipocytów. Może to sugerować wielokierunkowe zmiany aktywności białek jądrowych (takich jak koaktywatory/korepresory transkrypcji) indukowanych przez PIs w związku z towarzyszącą modyfikacją proteaz komórkowych, co w rezultacie może powodować rozwój jatrogennej lipodystrofii.

Publikacja nr 3.

Mitochondrial Function and Apoptosis of Peripheral Mononuclear cells (PBMCs) in the HIV Infected Patients

Funkcja mitochondriów i apoptoza komórek jednojądrzastych krwi obwodowej w grupie pacjentów zakażonych HIV

Zakażenie HIV doprowadza do destrukcji układu immunologicznego związanej z postępującym spadkiem liczby limfocytów CD4. Konsekwencją tego procesu jest rozwój zagrażających życiu zakażeń oportunistycznych i schorzeń nowotworowych. Mechanizmy odpowiedzialne za to zjawisko nie są jednak w pełni wyjaśnione. Jednym z sugerowanych jest nieprawidłowa regulacja apoptozy zarówno zakażonych, jak i niezakażonych komórek CD4. Niepoznane są także czynniki odpowiedzialne za indukcję apoptozy. Wydaje się, że ważną rolę w mediowanym przez zakażenie procesie apoptozy odgrywają TNF- α oraz glikoproteiny otoczki wirusa. Istotne znaczenie w nieprawidłowej regulacji apoptozy może mieć także zaburzenie funkcji mitochondriów: zwiększenie przepuszczalności błony mitochondrialnej i utrata MMP, jak i zaburzenia wytwarzania ATP.

Celem pracy była ocena funkcji mitochondriów, apoptozy i nekrozy komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMCs) w grupie pacjentów zakażonych HIV w porównaniu do osób niezakażonych, z grupy kontrolnej. Badano również korelacje wyżej wymienionych czynników z poziomem wirerii HIV, poziomem limfocytów CD4, czasem trwania terapii ARV, a także stężeniem TNF- α w surowicy krwi pacjentów.

Badaniem objęto grupę 55 pacjentów zakażonych HIV. 42 w chwili włączenia do programu było skutecznie leczonych ARV, przez okres co najmniej 6 miesięcy (min. 0.5 roku, maks. 10 lat) schematem zawierającym dwa NRTIs w połączeniu z jednym PI. 13 pacjentów w chwili rekrutacji nie otrzymywało terapii ARV, ale zgodnie z obowiązującymi wytycznymi spełniali oni kryteria rozpoczęcia leczenia i na podstawie decyzji lekarza prowadzącego zostali zakwalifikowani do terapii z zastosowaniem dwóch NRTIs i jednego PI. W tej grupie pacjentów badania zostały przeprowadzone również po 6 i 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii ARV. Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych, niezakażonych HIV ochotników dobranych pod względem wieku. PBMCs były izolowane ze świeżej krwi do 30 min po jej pobraniu na EDTA.

W trakcie prowadzenia programu badawczego oceniano:

- funkcję mitochondriów: zużycie tlenu przez mitochondria, potencjał błony mitochondrialnej(MMP), wewnątrzkomórkową zawartość ATP,
- apoptozę i nekrozę PBMCs (FITC Annexin V/Dead Cell Apoptosis Kit)
- stężenie TNF- α w surowicy krwi badanych pacjentów (ELISA, R&D System).

PBMCs wyizolowane z krwi pacjentów zakażonych HIV, zarówno leczonych, jak i nieleczonych ARV wykazywały niższy MMP w porównaniu do grupy kontrolnej. Najniższy MMP stwierdzono w grupie pacjentów zakażonych HIV nieleczonych ARV. Po wprowadzeniu terapii, zwłaszcza w ciągu pierwszych 6 miesięcy obserwowano tendencję do wzrostu MMP, co wiązało się ze wzrostem poziomu limfocytów CD4 i spadkiem wirerii HIV. W grupie przewlekle leczonej ARV nie stwierdzono korelacji pomiędzy MMP, a poziomem CD4, natomiast w ciągu pierwszych 6 lat terapii obserwowano tendencję do normalizacji MMP. Przeprowadzone badania wykazały także znamienne niższą zawartość ATP w PBMCs pacjentów zakażonych HIV, nieleczonych ARV w porównaniu z grupą kontrolną, jak i pacjentami zakażonymi, leczonymi ARV. Powyższe obserwacje potwierdzają, że samo zakażenie HIV indukuje dysfunkcję mitochondriów. W ciągu pierwszych 12 miesięcy od włączenia leków ARV nie obserwowano zmian wewnątrzkomórkowej zawartości ATP. W grupie przewlekle leczonej zawartość ATP znacząco wzrastała w trakcie pierwszych 6 lat terapii ARV, wskazując że po pewnym czasie zahamowanie replikacji HIV spowodowane leczeniem doprowadza do poprawy funkcji mitochondriów.

Zakażenie HIV indukowało apoptozę i nekrozę PBMCs. Procent apoptotycznych PBMCs był znamienne wyższy w grupie pacjentów zakażonych HIV, nieleczonych ARV, w porównaniu do pacjentów leczonych, jak i grupy kontrolnej. Rozpoczęcie terapii ARV prowadziło do znamiennego statystycznie spadku liczby komórek apoptotycznych. Nekroza PBMCs była znamienne wyższa w obu grupach pacjentów zakażonych HIV w porównaniu z grupą kontrolną. W ciągu pierwszych 6 lat terapii ARV obserwowano tendencję do wzrostu odsetka żywych PBMCs.

Wykazano ponadto, że pacjenci zakażeni HIV, nieleczeni ARV mieli najwyższe stężenia TNF α w surowicy. Wprowadzenie terapii ARV prowadziło do obniżenia, ale nie do normalizacji stężenia TNF α . Analiza grupy przewlekle leczonej wykazała postępujący spadek stężenia TNF α , w trakcie trwania terapii. We wszystkich badanych grupach obserwowano ujemną korelację pomiędzy stężeniem TNF α , a zawartością ATP w PBMCs. Wyższe stężenia TNF α wiązały się ze zmniejszeniem odsetka żywych PBMCs.

Podsumowanie uzyskanych wyników: Przeprowadzone badania wykazują, że zarówno zakażenie HIV, jak i terapia ARV mają istotny wpływ na funkcję mitochondriów i apoptozę komórek jednojądrzastych krwi obwodowej. Stwierdziliśmy również, że wysokie stężenia TNF α wiążą się z nasileniem dysfunkcji mitochondriów i apoptozą.

Wnioski: Na podstawie przeprowadzonych przez nas badań można wnioskować, że wprowadzenie terapii ARV poprawia funkcję mitochondriów i zmniejsza apoptozę PBMCs, zwłaszcza w trakcie pierwszych 6 miesięcy terapii ARV. Upośledzenie funkcji mitochondriów u pacjentów aktywnie replikujących wirusa może być spowodowane faktem, że białka HIV-1 takie jak *vpr*, *tat* i *env* powodują w nieznanym mechanizmie zaburzenia MMP. Również nadmierna indukcja procesu prozapalnego, którą stwierdziliśmy zwłaszcza w grupie pacjentów nieleczonych może być odpowiedzialna za stwierdzaną dysfunkcję mitochondriów. Nasilony metabolizm, jak i same cytokiny prozapalne, w tym TNF α mogą zwiększać produkcję wolnych rodników (ROS), prowadzić do uszkodzenia mtDNA i upośledzać funkcję energetyczną mitochondriów. Powyższe obserwacje przemawiałyby za coraz częściej wnioskowanym jak najwcześniejszym rozpoczęciem terapii ARV. Należy jednak pamiętać o wykazanym, w naszym eksperymencie badawczym zarówno protekcyjnym, jak i toksycznym wpływie leków ARV na funkcję mitochondriów i apoptozę. Terapia prowadzona ponad 6 lat prowadziła do pogorszenia funkcji bioenergetycznej mitochondriów. Istotne znaczenie ma również wykazany przez nas wpływ samego zakażenia HIV na funkcję mitochondriów, który może powodować, że pacjenci będą bardziej narażeni na toksyczne oddziaływanie leków ARV. Uszkodzenie układu immunologicznego i przetrwały proces zapalny wydają się być odpowiedzialne za pobudzenie szeregu sygnałów porapoptycznych odpowiedzialnych za śmierć komórek. Uzyskane wyniki wskazują, że wprowadzenie terapii zmniejsza zarówno apoptozę i nekrozę, zwłaszcza w pierwszych miesiącach trwania leczenia. Interpretując uzyskane rezultaty należy pamiętać, że wszyscy pacjenci w przeprowadzonym badaniu byli leczeni PIs, które mogą wykazywać działanie antyapoptotyczne, w związku z ich zdolnością do hamowania proteaz.

Publikacja nr 4.

Metabolic Complications and Selected Cytokines in HIV Infected Individuals

Powikłania metaboliczne i wybrane cytokiny w grupie pacjentów zakażonych HIV

Szczególnie ważny problem we współczesnej opiece nad pacjentami zakażonymi HIV stanowią powikłania metaboliczne, takie jak dyslipidemia, czy insulinooporność. Badania epidemiologiczne wykazują, że częstość ich występowania w tej grupie wynosi od 11.2% do nawet 45.4%. Pomimo prowadzonych do tej pory badań, patogenezę powikłań metabolicznych stwierdzanych u osób zakażonych HIV nie została w pełni wyjaśniona.

Celem badania była ocena wpływu zakażenia HIV i terapii ARV na rozwój zaburzeń metabolicznych, oraz stężenia wybranych adipokin i cytokin. Badaniem objęto pacjentów zakażonych HIV leczonych ARV (HIV(+)/ARV(+)), jak i takich, u których nie stosowano nigdy wcześniej terapii (HIV(+)/ARV(-)). Grupę kontrolną stanowili zdrowi, niezakażeni HIV ochotnicy. Na podstawie pomiarów antropometrycznych oraz oceny składu ciała przeprowadzonego przy pomocy analizatora Maltron BF-907 pacjenci leczeni ARV zostali podzieleni na grupę z lipodystrofią i bez lipodystrofii, a następnie przeanalizowano różnice dotyczące badanych parametrów w obrębie tych grup.

U osób objętych badaniem oceniano stężenie: glukozy, cholesterolu całkowitego (TC), triglicerydów (TG), lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i lipoprotein o dużej gęstości (HDL), wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) i insuliny, a także oceniano insulinooporność z wykorzystaniem wskaźnika HOMA-IR.

Ponadto badano stężenia cytokin prozapalnych i adipokin: TNF α , IL-6, adiponektyny, leptyny i FABP4 w surowicy krwi.

Dyslipidemię stwierdzono u 43% pacjentów HIV(+)/ARV(+), natomiast w grupie pacjentów HIV(+)/ARV(-) nie obserwowano zaburzeń lipidowych. Stężenie WKT było znamienne wyższe w grupie pacjentów zakażonych HIV nieleczonych ARV w porównaniu do pacjentów leczonych, jak i do grupy kontrolnej. Nie obserwowano natomiast różnic w stężeniu WKT pomiędzy grupą pacjentów HIV(+)/ARV(+), a grupą kontrolną. Stwierdzano znamienne statystycznie różnice pomiędzy stężeniem triglicerydów na czczo w grupie HIV(+)/ARV(-), a pozostałymi badanymi grupami.

Analiza statystyczna wykazała tendencję do występowania wyższego wskaźnika insulinooporności (HOMA-IR) w grupie HIV(+)/ARV(+) w porównaniu z grupą HIV(+)/ARV(-), jak i zdrową kontrolą. Czas trwania terapii ARV miał wpływ na rozwój zaburzeń metabolicznych. Wyższe stężenia cholesterolu całkowitego i LDL obserwowano u pacjentów leczonych ARV przez okres dłuższy niż 2 lata. Natomiast stężenie triglicerydów osiągało najwyższe wartości we wcześniejszym okresie i było najwyższe w przypadku terapii trwającej ponad 6 miesięcy, ale nie dłużej niż 2 lata.

Obserwowane w grupie HIV(+)/ARV(-) zaburzenia metaboliczne wiązały się także ze znamienym zmniejszeniem beztłuszczowej masy ciała, a także spoczynkowego tempa przemiany materii (RMR).

Jeśli chodzi o stężenia cytokin prozapalnych: TNF- α i IL-6, to były one znamienne wyższe w grupie pacjentów zakażonych HIV w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast stężenie adiponektyny było niższe w grupie pacjentów zakażonych HIV w porównaniu z grupą kontrolną. W trakcie terapii ARV trwającej ponad 2 lata obserwowano wzrost stężenia

adiponektyny, ale różnice nie były znamienne statystycznie. Stężenie leptyny było znacząco niższe w grupie pacjentów zakażonych HIV zarówno leczonych, jak i nieleczonych ARV w porównaniu z grupą kontrolną. Współczynnik leptyny do adiponektyny wykazywał najniższe wartości w grupie pacjentów HIV(+)/ARV(-). Pacjenci leczeni ponad 2 lata, ale nie dłużej niż 6 lat mieli wyższe stężenia leptyny, ale po tym okresie czasu stężenie leptyny ulegało obniżeniu. Nie stwierdzano istotnych różnic w stężeniu FABP4 pomiędzy badanymi grupami. W grupie HIV(+)/ARV(+) stężenie FABP4 pozytywnie korelowało z BMI, procentową zawartością tłuszczu (BFAT%), stężeniem glukozy, insuliny i triglicerydów.

Oceniano również różnice pomiędzy badanymi parametrami w grupie pacjentów HIV(+)/ARV(+) z lipodystrofią i bez lipodystrofii. Nie obserwowano istotnych różnic w stężeniu TNF- α , IL-6, adiponektyny i FABP4, natomiast stężenie leptyny było znacząco niższe w grupie pacjentów z lipodystrofią.

Podsumowanie uzyskanych wyników: Wyniki naszych badań pozostają zgodności z innymi doniesieniami dotyczącymi rozwoju powikłań metabolicznych w grupie pacjentów zakażonych HIV, leczonych ARV. Należy podkreślić, że w przeciwieństwie do innych prac, badaniem objęci zostali jedynie pacjenci leczeni 2NRTIs (z wyłączeniem stavudyny i didanozyny) w połączeniu z PIs. Inhibitory proteazy wchodzi w interakcje z proteosomalnym systemem adipocytów, wpływając tym samym na białka biorące udział w metabolizmie i transporcie lipidów. Ponieważ tkanka tłuszczowa jest w dużej mierze odpowiedzialna za usuwanie WKT i TG, na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować, że terapia ARV doprowadza do upośledzenia tej funkcji adipocytów. Wyniki naszych badań wykazują, że pacjenci leczeni ARV przez okres dłuższy niż dwa lata mają wyraźnie obniżony metabolizm spoczynkowy (RMR). Dotychczasowe doniesienia na ten temat są sprzeczne. W naszej opinii, ponieważ RMR pozytywnie koreluje ze stężeniem TNF α , wykazany przez nas postępujący w trakcie terapii ARV spadek stężenia tej cytokiny prozapalnej częściowo tłumaczy wykazane zmiany w metabolizmie spoczynkowym w przebiegu HAART. Również dysfunkcja mitochondriów, wykazana przez nas w poprzednich pracach badawczych może wpływać na RMR. Bardzo istotnym rezultatem przeprowadzonych badań jest wykazanie, że nie wszystkie zaburzenia metaboliczne w grupie pacjentów zakażonych są związane z terapią ARV. Obserwowane przez nas wyższe stężenia WKT w grupie nieleczonych wykazują, że sama replikacja HIV wpływa na metabolizm lipidów (aktywacja lipolizy lub zapobieganie odkładaniu się WKT w tkance tłuszczowej). Ponadto w oparciu o uzyskane wyniki badań sugerujemy, że FABP4 może być wykorzystana jako marker zaburzeń metabolicznych w grupie pacjentów zakażonych HIV, natomiast leptyna jest bardziej przydatna jako marker lipodystrofii.

Wnioski: W grupie pacjentów zakażonych HIV nieleczonych ARV obserwuje się przetrwałą aktywację procesu zapalnego, która predysponuje pacjentów do rozwoju zaburzeń metabolicznych. HIV wpływa na metabolizm lipidów indukując lipotoksyczość. Przetrwała aktywacja procesu zapalnego i lipotoksyczość może w efekcie prowadzić do rozwoju insulinooporności. Zaburzenia te mogą sprzyjać wystąpieniu metabolicznych powikłań terapii ARV. Pojawienie się zaburzeń metabolicznych w trakcie terapii ARV zależy od czasu jej trwania. Leptyna wydaje się, być lepszym markerem rozwoju lipodystrofii, natomiast stężenie FABP4 koreluje z ryzykiem wystąpienia powikłań metabolicznych

Publikacja nr 5.

Impact of antiretroviral therapy on selected metabolic disorders – a pilot study.

Wpływ leczenia antyretrowirusowego na wybrane powikłania metaboliczne – badanie pilotażowe

Jak już wspomniano patogeneza rozwoju zaburzeń metabolicznych i powikłań sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów zakażonych HIV nie została do tej pory wyjaśniona. Niewiele jest też badań oceniających wpływ zakażenia HIV i terapii ARV na poposiłkową lipemię, która uważana jest za ważny czynnik związany z ryzykiem występowania powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. Również mechanizm powstawania insulinooporności będącej istotnym elementem zaburzeń metabolicznych obserwowanych u osób zakażonych HIV jest przynajmniej częściowo zależny od zaburzeń metabolizmu lipidów/WKT i procesu zapalnego, który może powodować lipotoksyczość. Do tej pory brak jest informacji na temat ochronnego dla komórek β wpływu poposiłkowego uwalniania inkretyn w grupie pacjentów zakażonych HIV.

Celem lepszego poznania patogenezy powyższych zaburzeń zaplanowano badanie typu follow-up, w którym pacjenci zakażeni HIV byli badani przed rozpoczęciem wdrożenia terapii ARV, a następnie po 6 i 12 miesiącach od jej rozpoczęcia.

Oceniano wpływ terapii ARV na rozwój zaburzeń metabolicznych, markery procesu zapalnego takie jak TNF- α i IL-6, zmiany w endokrynnej funkcji tkanki tłuszczowej, a także poposiłkowe stężenie WKT, TG, glukozy, insuliny, a także GIP.

Badaniem objęto pacjentów, którzy w chwili kwalifikacji do programu mieli wskazania do rozpoczęcia terapii ARV i zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego mieli rozpocząć leczenie w schemacie: dwa NRTIs w połączeniu z jednym PI. Zmiany w budowie ciała na przestrzeni trwającej przez rok obserwacji terapii ARV oceniano na podstawie pomiarów dokonywanych przy

użyciu analizatora Maltron B-907, pomiarów antropometrycznych, jak i tomografii komputerowej (TK) pozwalającej na dokładne określenie objętości tkanki tłuszczowej na poziomie brzucha i uda, oraz określenie współczynnika objętości tkanki tłuszczowej brzuch/udo.

Oceniano skuteczność terapii ARV monitorując poziom limocytów CD4 i wiremii HIV.

Oceniano zmiany w stężeniu lipidów: TC, LDL, HDL i TG.

Przeprowadzono test obciążenie lipidami wg. Tanaka i wsp., w którym oceniano stężenie TG, WKT, glukozy, insuliny, inkretyn na czczo, a następnie 2 i 4 godziny po bogatotłuszczowym posiłku.

Ponadto analizowano zmiany dotyczące poziomu insulinooporności w przebiegu rocznej obserwacji, a także stężenia TNF α , IL-6, leptyny, adiponektyny, FABP4.

W trakcie 12 miesięcznej obserwacji nie stwierdziliśmy u badanych pacjentów zarówno na podstawie badań antropometrycznych, jak i określonego na podstawie TK współczynnika objętości tkanki tłuszczowej brzuch/udo klinicznie jawnej lipodystrofii. Obserwowano natomiast tendencję do wzrostu objętości tkanki tłuszczowej na poziomie uda. Zjawisko to widoczne było zwłaszcza w trakcie pierwszych 6 miesięcy terapii, kiedy to stwierdzono znamieny wzrost objętości tkanki tłuszczowej na poziomie uda w porównaniu do pomiarów w chwili włączenia do programu. Objętość tkanki tłuszczowej na poziomie uda przez cały czas prowadzonej obserwacji korelowała pozytywnie ze stężeniem leptyny.

Objętość tkanki tłuszczowej na poziomie brzucha przez cały czas obserwacji korelowała ze stężeniem leptyny, a po 6 i 12 miesiącach leczenia także z poziomem FABP4. Wykazano także jej korelację z stężeniem TC, insuliny, jak i insulinoopornością. Natomiast współczynnik objętości tkanki tłuszczowej brzuch/udo w chwili włączenia do programu silnie pozytywnie korelował ze stężeniami WKTs, natomiast po 12 miesiącach obserwacji z stężeniem insuliny, HOMA-IR i FABP4. W trakcie trwania badań nie obserwowano również różnic dotyczących BMI i RMR, aczkolwiek masa tkanki tłuszczowej określana na podstawie impedancji była niższa po 6 i 12 miesiącach obserwacji.

W chwili włączenia do programu nie obserwowano zaburzeń lipidowych w grupie badanych pacjentów jednak już po 6 miesiącach terapii ARV 31% doszło do rozwoju dyslipidemii. Podobny odsetek chorych wykazywał zaburzenia lipidowe po roku leczenia. W trakcie prowadzonej obserwacji znamienne statystycznie zmiany dotyczyły stężenia całkowitego cholesterolu i triglicerydów.

Jeśli chodzi o insulinooporność, to po 6 miesiącach trwania terapii HOMA-IR był statystycznie wyższy, w porównaniu do wartości wyjściowych, co wiązało się ze wzrostem poziomu glukozy i insuliny w tym okresie. Niemniej jednak po 12 miesiącach terapii obserwowano poprawę powyższych parametrów.

Istotne znaczenie mają wyniki przeprowadzonego testu obciążenia lipidami.

Różnice dotyczyły stężenia WKTs. Poposiłkowy poziom WKTs wzrastał w trakcie obserwacji, co wyrażało się wzrostem stężenia 2 godziny po posiłku. Podobnie stężenie TG w 2 godziny po posiłku wzrastało po 6 i 12 miesiącach. Jeśli chodzi o inne badane parametry (glukoza, insulina, GIP) nie obserwowano znamiennej statystycznych różnic w teście obciążenia lipidami w trakcie 12 miesięcznej obserwacji.

Zahamowanie replikacji HIV w związku z wprowadzeniem terapii ARV wiązało się ze znamienym statystycznie zmniejszeniem się stężenia TNF α i tendencją do zmniejszania się stężenia IL-6. Natomiast stężenie leptyny na czczo wykazywało tendencję do wzrostu w trakcie trwania terapii, co obserwowane było zwłaszcza w trakcie pierwszych 6 miesięcy. Nie stwierdzano istotnych różnic w stężeniu adiponektyny i FABP4 w czasie trwania badania.

Podsumowanie uzyskanych wyników: Nowoczesna terapia ARV znamiennej rzadziej prowadzi do rozwoju jawnej klinicznie lipodystrofii. Jednakże należy pamiętać, że w trakcie pierwszych 6 miesięcy prowadzonej przez nas obserwacji znacząco zwiększył się oceniany na podstawie CT współczynnik objętość tkanki tłuszczowej na poziomie uda i wykazywał on silną pozytywną korelację z stężeniem leptyny. Wydaje się, że pomimo braku cech jawnej lipodystrofii zmiany objętości tkanki tłuszczowej w przebiegu terapii ARV mogą przemawiać za zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań metabolicznych. Prowadzenie terapii ARV z zastosowaniem PIs nie tylko prowadzi w ciągu pierwszego roku terapii do rozwoju dyslipidemii, a zwłaszcza wzrostu TC i TG, ale także do upośledzenia po posiłkowego klirensu TG co jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Wykazaliśmy ponadto, że pacjenci zakażeni HIV nawet bez cech jawnej lipodystrofii mają nasilony proces lipolizy, jak i upośledzony wychwyty WKT przez adipocyty. Uważamy, że zmiany stężenia WKT mogą mieć kluczowe znaczenie dla rozwoju zaburzeń metabolicznych takich jak hipertriglicerydemia i insulinooporność. WKTs po dostaniu się do wątroby mogą powodować wzmożoną produkcję TG. Zwiększone stężenie WKTs w surowicy, może prowadzić do akumulacji tłuszczu w różnych organach i w efekcie prowadzić do rozwoju insulinooporności. Nie stwierdziliśmy wpływu inkretyn na rozwój insulinooporności.

W badaniu obserwowaliśmy spadek stężenia cytokin prozapalnych. Podobnie jak w poprzednim badaniu stężenie leptyny wydaje się być dobrym markerem zarówno rozwoju lipodystrofii, jak i zaburzeń metabolicznych.

Wnioski: Przeprowadzone badania potwierdzają znaczący wpływ terapii ARV na rozwój zaburzeń metabolicznych. Według naszej oceny istotne znaczenie dla rozwoju zaburzeń metabolicznych

miał remodeling tkanki tłuszczowej związany z zwiększonym stężeniem WKT, co przemawia za lipotoksycznością, jak i upośledzonym wychwytem WKT przez adipocyty. Prowadziło to do rozwoju insulinooporności i hipertriglicydemii w trakcie terapii ARV. Zmiany w stężeniu WKT w teście lipidowym, jak i wzrost stężenia triglicerydów przemawia za wzrostem ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych w trakcie terapii ARV. Badanie to potwierdza, że stężenia lipidów i WKT na czczo nie w pełni oddają nasilenie zaburzeń metabolicznych. Szczególną uwagę powinno się także zwrócić na lipemię poposiłkową. Roczna terapia w znaczący sposób prowadziła do zmniejszenia procesu zapalnego ocenianego na podstawie stężenia TNF- α i IL-6. Natomiast według przeprowadzonych obserwacji nowoczesna terapia ARV nie prowadzi w ciągu pierwszych 12 miesięcy do istotnych zmian w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej. Niemniej jednak redystrybucja tkanki tłuszczowej korelowała z stężeniami leptyny co wskazuje, na zwiększenie w tej grupie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Przedstawione w tej pracy wyniki badań pozwalają wnioskować, że interwencje terapeutyczne prowadzące do obniżenia WKT, mogą mieć korzystny wpływ na rozwój zaburzeń metabolicznych w grupie pacjentów zakażonych HIV.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

a) Pozostałe publikacje naukowe:

Z uwagi na zakres tematyki, pozostałe publikacje i doniesienia zjazdowe można podzielić na następujące grupy:

- prace związane z badaniami nad patogenezą procesów infekcyjnych ośrodkowego układu nerwowego, ze szczególnym uwzględnieniem bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych

Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jest jednym z najpoważniejszych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego, stanowiącym bezpośrednie zagrożenie życia i wymagającym podjęcia natychmiastowego leczenia. Patogenezą bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych zainteresowałam się na początku swojej pracy zawodowej, kiedy to podjęłam badania nad rolą cytokin prozapalnych: TNF α , IL-1 β , IL-8, a także NO oraz przydatnością ich oznaczania w diagnostyce różnicowej neuroinfekcji. Badałam także wpływ leczenia przeciwzapalnego z zastosowaniem deksametazonu i deksametazonu z pentoksyfiliłą na stężenie

cytokin prozapalnych w PMR, a także częstość występowania trwałych powikłań z ośrodkowego układu nerwowego i śmiertelność w bakteryjnym zapaleniu opon.

Uzyskane wyniki badań stały się przedmiotem 4 doniesień zjazdowych, z których jedno zdobyło nagrodę, 3 publikacji oryginalnych, oraz jednej pracy poglądowej.

Przeprowadzone badania pozwoliły zwrócić uwagę na szczególną przydatność TNF- α diagnostyce różnicowej neuroinfekcji, który okazał się bardzo czułym i swoistym markerem potwierdzającym bakteryjne tło zapalenia opon. Stężenie badanych cytokin odzwierciedla nasilenie procesu zapalnego toczącego się w przestrzeni podpajęczynówkowej i koreluje ze stanem chorego w chwili przyjęcia na podstawie GCS. Oznaczenie TNF α i IL-1 β w PMR przed rozpoczęciem leczenia ułatwia ocenę rokowania, gdyż ich wysokie wartości związane są z ryzykiem wystąpienia zgonu. Przy czym IL-1 β wydaje się być lepszym czynnikiem prognostycznym. W bakteryjnym zapaleniu opon stężenie NO w PMR jest znamienne wyższe, w porównaniu do stężeń w wirusowym zapaleniu opon i grupie chorych bez neuroinfekcji, a jego wydzielanie odbywa się najpewniej na terenie OUN. Stężenie NO w PMR w bakteryjnym zapaleniu opon koreluje ze stanem chorych ocenianym w chwili przyjęcia na podstawie GCS, jednak nie odzwierciedla w pełni zmian zapalnych zachodzących w przestrzeni podpajęczynówkowej.

Leczenie przeciwzapalne, zwłaszcza z zastosowaniem glikokortykosterydów i pentoksyfiliny hamuje wydzielanie TNF α , IL-1 β , IL-8 w OUN i korzystnie wpływa na rokowanie.

Współuczestniczyłam także w badaniach nad rolą met-enkefalin w płynie mózgowo-rdzeniowym jako wskaźnika uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w zapaleniu opon i mózgu, które nie wykazały korelacji pomiędzy ich stężeniem, a etiologią procesu infekcyjnego w OUN. Największe różnice stężeń met-enkefalin w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzano pomiędzy grupą z bakteryjnym zapaleniem opon, a grupą kontrolną. Uzyskane wyniki stały się przedmiotem pracy oryginalnej.

Ponadto brałam udział w badaniach nad zaburzeniami przepływu mózgowego u pacjentów z bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. Badania prowadzono w ostrej fazie bakteryjnego zapalenia opon i w okresie rekonwalescencji, oceniając przepływ mózgowy na podstawie dynamicznej tomografii komputerowej (DTK). Pomiarów ukrwienia mózgu dokonywano w istocie białej okolicy rogów czołowych i potylicznych komór bocznych symetrycznie w obu półkulach mózgu. Wykazano statystycznie znamienne zmniejszenie się ukrwienia mózgu w ostrej fazie choroby. Badania dowiodły również, że nasilenie lokalnego odczynu zapalnego w płynie mózgowo-rdzeniowym wydaje się być czynnikiem determinującym stopień niedokrwienia mózgu.

Uzyskane wyniki badań stały się przedmiotem doniesienia zjazdowego i publikacji oryginalnej.

Opublikowałam również wyniki badań dotyczących roli IL-6 i neopteryny w herpetycznym zapaleniu mózgu, które wykazały znamienne wyższe stężenie badanych parametrów w porównaniu do grupy kontrolnej. Stężenie neopteryny i IL-6 w PMR korelowało z przebiegiem herpetycznego zapalenia mózgu. Neopteryna okazała się czułym i swoistym markerem ciężkiego przebiegu HSE związanego z ryzykiem zgonu lub wystąpienia ciężkich powikłań neurologicznych.

Ponadto opublikowałam prace oryginalne z zakresu neuroinfekcji dotyczące prognostycznej roli Skali Śpiączki Glasgow w bakteryjnym zapaleniu opon, pourazowego bakteryjnego zapalenia opon, a także gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Prace pogładowe dotyczące etiopatogeny oraz leczenia zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu u dorosłych oraz nowoczesnej diagnostyki i leczenia ropni mózgu.

- prace związane z zakażeniem HIV (bez cytowanych powyżej prac stanowiących osiągnięcie naukowe)

Praca z pacjentami zakażonymi HIV, zaowocowała nie tylko stałym pogłębianiem swojej wiedzy jako klinicysty, ale także poszerzeniem zainteresowań naukowych, które stały się podstawą do opublikowania prac oryginalnych i pogładowych, oraz licznych doniesień zjazdowych z tego tematu.

Uczestniczyłam m. in. w badaniach nad skutecznością szczepienia przeciwko WZW typu B w grupie pacjentów zakażonych HIV, analizą przyczyn zgonów w tej grupie chorych, oraz odrębnością kliniczną zakażenia HIV w grupie osób po 60 rż. Opublikowałam także doniesienia dotyczące analizy przypadków związanych z profilaktyką poekspozycyjną, oraz wyniki badania dotyczącego problemów związanych z ujawnianiem faktu zakażenia HIV przez pacjentów w gabinetach stomatologicznych.

W wyniku współpracy prowadzonej w ramach programu CASCADE (Concereted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe) powstały publikacje, których jestem współautorem dotyczące transmisji opornych szczepów wirusa HIV-1 w Polsce południowo-wschodniej, jak i podstaw molekularnych epidemii HIV-1 na tym terenie.

Rozszerzając swoje zainteresowania związane z procesami infekcyjnymi w OUN, podjęłam także badania dotyczące zaburzeń neuropoznawczych. Aktualnie ich wynikiem jest opublikowanie pracy pogładowej dotyczących aktualnych doniesień z tego zakresu, jak i uczestnictwa w przygotowaniu pracy popularno-naukowej poszerzającego w środowisku lekarskim świadomość tego problemu.

- prace związane z wirusowymi zapaleniami wątroby

Jestem także współautorem 6 publikacji oryginalnych dotyczących problemów WZW. Uczestniczyłam m.in w badaniach dotyczących polimorfizmu IL28B jako czynnika predykcyjnego dla odpowiedzi na leczenie i progresję PZW typu C, a także ekspresji wewnątrzwątrobowej genów dla receptorów metabotropowych. Wyniki powyższych badań zostały opublikowane w World Journal of Gastroenterology.

- pozostałe prace oryginalne i poglądowe

Ponadto jestem autorem publikacji oryginalnych i poglądowych z zakresu chorób zakaźnych dotyczących m. in, inwazyjnej choroby meningokokowej, tężca, ropni mózgu, malarii.

- prace kazuistyczne

Jestem autorem 4 opisów przypadków z zakresu chorób zakaźnych opublikowanych w czasopismach medycznych

b) Podsumowanie dorobku naukowego - analiza bibliometryczna:

Publikacje autor/współautor stan na 03.09.2014

31 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych, w tym 10 w czasopismach posiadających „impact factor”

8 prac poglądowych

4 opisy przypadków

3 rozdziały w podręcznikach krajowych

Liczba cytowań: 37 (ISI Web of Science 1945-2014 za dnia 03.09.2014)

Współczynnik Hirscha: 3 (wg bazy web of Science)

	IF	KBN/MNiSW	IC
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe	19.528	313	175.77
Prace poglądowe		28	23.1
Opisy przypadków		10	5.55
	19.528	351	204.42

63 doniesienia zjazdowe, w tym 13 na zjazdach międzynarodowych

Niezależnie od własnych publikacji jestem recenzentem czasopism anglojęzycznych o zasięgu międzynarodowym *European Journal of Neurology* (IF-4.162) i *Scandinavian Journal of Gastroenterology* (IF - 2,156) oraz recenzowałam kilka artykułów do Przeglądu Lekarskiego i HIV&AIDS Rewiev oraz jeden artykuł w Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej.

Na zlecenie **Czech Science Foundation** recenzowałam projekt badawczy pt. „ *Mechanism of neuronal injury during tick-borne encephalitis virus infection of the CNS*”.

c) Współpraca międzynarodowa

Aktualnie uczestniczę w prowadzonym w ramach „**European network of HIV/AIDS cohort studies to coordinate at European and International level clinical research on HIV/AIDS (EuroCoord)**” programie CASCADE (Concereted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe). Program CASADE jest finansowany w ramach 7 programu ramowego. Uczestniczą w nim epidemiolodzy, statystycy, wirusolodzy i klinicyści z 14 krajów Europejskich, a także Australii, Kanady i Afryki.

Ponadto brałam udział jako wykonawca m. in. w:

- międzynarodowym, wielośrodkowym badaniu planowania leczenia chorych zakażonych wirusem HIV na podstawie badań genetycznej oporności – „Illumination”,
- międzynarodowej, wielośrodkowej nadzorowanej rejestracji genotypowych wzorów oporności występujących przed i po rozpoczęciu leczenia antyretrowirusowego zawierającego Fortovase – „Fortogene”
- międzynarodowym wielośrodkowym randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby badaniu porównania antagonisty CCR5, UK-427, 857, podawanego w połączeniu z zidovudyną/lamivudyną w porównaniu leczeniem preparatem efavirenz w połączeniu z zidovudyną/ lamivudyną w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 nie poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej

Przy współudziale Krakowskiego Towarzystwa Pomocy Uzależnionym współpracowałam z United Nations Development Program (UNDP), International Harm Redacution Development (IHRD) – agenda Fundacji Sorosa i Open Society Instytut (OSI) z krajów uczestników w organizowaniu szkoleń z zakresu HIV/AIDS, HCV, gruźlicy dla terapeutów, przedstawicieli Policji i Służb Więziennych.

W latach 2001-2003 przeprowadziłam w ramach programu następujące szkolenia:

- 1) Epidemiologia, profilaktyka, obraz kliniczny zakażenia HIV. Zagrożenia związane z gruźlicą - szkolenie dla czołowych przedstawicieli Policji z Kirgistanu, Kazachstanu, Tadżykistanu – Maj 2001.
- 2) Epidemiologia, profilaktyka, obraz kliniczny zakażenia HIV. Zagrożenia związane z gruźlicą. Zakażenie HCV – epidemiologia, obraz kliniczny, sposoby zapobiegania - szkolenie dla czołowych przedstawicieli Milicji z Białorusi, Listopad 2001
- 3) Epidemiologia, profilaktyka, obraz kliniczny zakażenia HIV. Zagrożenia związane z gruźlicą. Zakażenie HCV – epidemiologia, obraz kliniczny, sposoby zapobiegania - szkolenie dla czołowych przedstawicieli Policji ze Słowacji, Czerwiec 2002.
- 4) Epidemiologia, profilaktyka, obraz kliniczny zakażenia HIV – szkolenie dla Terapeutów, nauczycieli i innych grup pracujących z osobami uzależnionymi, Czerwiec 2002.
- 5) Epidemiologia, profilaktyka, obraz kliniczny zakażenia HIV. Zagrożenia związane z gruźlicą. Zakażenie HCV – epidemiologia, obraz kliniczny, sposoby zapobiegania - szkolenie dla czołowych przedstawicieli Policji z Macedonii, Wrzesień 2002.
- 6) Epidemiologia, profilaktyka, obraz kliniczny zakażenia HIV. Zagrożenia związane z gruźlicą- szkolenie dla „Street Workers” z krajów Centralnej Azji, Listopad 2002.

Współpracowałam z International Federation of Shipmasters' Associations (IFSMA) – opieka nad studentami uczestniczącymi w Scora Exchange Program – 2003.

d) Staże w zagranicznych ośrodkach naukowych lub akademickich

W trakcie studiów w okresie od 1.07 do 31.07. 1992 roku odbyłam staż w Oddziale Położnictwa i Ginekologii The Queen Mother's Hospital w Glasgow, Wielka Brytania.

Po rozpoczęciu pracy zawodowej uczestniczyłam w następujących szkoleniach

- 1) „Educational Strategies and interventions on drug use and HIV/AIDS workshop” organizowanym przez The Soros Foundation and Lindesmith Centre New York, USA, Open Society Foundation Bratislava, Bratysława, 1997.
- 2) “The role of antimicrobial resistance surveillance for effective antibiotic Policies” - szkolenie organizowane przez Europejskie Towarzystwo Mikrobiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych dotyczącego wprowadzania skutecznych metod zmniejszających ryzyko antybiotykooporności, Werona, Włochy, 09-11.12. 1999

3) Kilkakrotnie, dzięki pozytywnej weryfikacji przez komisję kwalifikującą miałam możliwość uczestnictwa w **Salzburg Cornell Seminars** organizowanych przez American Austrian Foundation:

- „Infectious Diseases and Epidemiology, Salzburg, Austria, 25-30 lipca 1998 roku
- “HIV infection and AIDS”, Salzburg, Austria, 20-26 sierpnia 2000 roku
- “Public Health- Infectious Diseases: epidemiology and prevention”, Salzburg, Austria, 17-22 kwietnia 2001 roku.

Ponadto celem podwyższenia swoich kompetencji jako nauczyciela akademickiego w roku 2011 uczestniczyłam w szkoleniu przeznaczonym dla kadry dydaktycznej prowadzonych w ramach **Edinburgh Summer School in Clinical Education** oraz byłam obserwatorem zajęć klinicznych z zakresu chorób zakaźnych w Western General Hospital. Zajęcia teoretyczne prowadzone w ramach Center for Medical Education w Edynburgu dały mi możliwość zaznajomienia się z najnowszymi technikami edukacyjnymi, które wykorzystuje obecnie w swojej codziennej pracy.

e) *Granty/projekty własne i nagrody*

W latach 2010-2013 kierowałam projektem badawczym **Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (Nr NN402 421638) „Ocena rozwoju lipodystrofii i zaburzeń metabolicznych oraz patomechanizmu odpowiedzialnego za ich wystąpienie w grupie pacjentów zakażonych HIV leczonych antyretrowirusowo”**. Uzyskane w wyniku przeprowadzonego projektu wyniki pozwoliły na przygotowanie i opublikowanie prac oryginalnych stanowiących podstawę do złożenia wniosku o nadanie tytułu doktora habilitowanego.

Ponadto realizowałam jako kierownik następujące prace własne i statutowe:

- 1) Grant statutowy Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego „Rola cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1 β , IL-8) w przebiegu bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych” – 1999-2002, kierownik tematu,
- 2) Grant statutowy Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego „Przydatność oznaczania IL-1 β , IL-6, IL-8, białka C-reaktywnego i prokalcytoniny w diagnostyce różnicowej pooperacyjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych”- 2004-2006, kierownik tematu,
- 3) Grant statutowy Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego „Ocena zmian w ośrodkowym układzie nerwowym osób zakażonych HIV leczonych antyretrowirusowo na podstawie spektroskopii rezonansu magnetycznego i stężenia transformującego czynnika wzrostu (TGF-beta)” - 2008-2009, kierownik tematu,

- 4) Grant statutowy Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego Ocena stłuszczenia wątroby w grupie pacjentów zakażonych HIV, leczonych antyretrowirusowo z wykorzystaniem spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS) – 2012 – nadal, kierownik tematu.

f) Przyznane nagrody

- 1) Nagroda przyznana przez komitet organizacyjny IV Konferencji Naukowej na Temat Neuroinfekcji, 2002, Białystok. Nagroda przyznana za pracę pt. „Przydatność oznaczania IL-8 w prognozowaniu przebiegu bakteryjnego zapalenia opon” .
- 2) **Nagroda im. Prof. Marka Sycha przyznana przez Towarzystwo Lekarskie Krakowskie, 2003, Kraków. Nagroda przyznawana dla młodych naukowców za pracę doktorską, całokształt działalności naukowej i dydaktycznej.**
- 3) **Nagroda I stopnia im. Józefa Kostrzewskiego, przyznana przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, 2004, Wrocław. Nagroda przyznana za pracę doktorską.**
- 4) Nagroda przyznana przez **Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, 2014, Kraków**. Nagroda przyznana za cykl publikacji dotyczących zaburzeń metabolicznych w przebiegu terapii ARV.
- 5) Nagrody przyznane przez studentów Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców CMUJ dla najlepszego wykładowcy i koordynatora najlepszych zajęć klinicznych:
 - Nagroda przyznana przez absolwentów Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców – dla koordynowanego przeze mnie kursu z zakresu chorób zakaźnych – The Best Clinical Department – lipiec 2002
 - Nagroda przyznana przez absolwentów Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców – Outstanding Instructor in Clinical Sciences – lipiec 2003
 - Nagroda przyznana przez absolwentów Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców dla koordynowanego przeze mnie kursu z zakresu chorób zakaźnych – The Best Clinical Department - lipiec 2006
 - Nagroda przyznana przez absolwentów Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców – The Best Clinical Teacher – czerwiec 2007
 - Nagroda przyznana przez absolwentów Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców – Award for the Best pre-Clinical Teacher – Maj 2009

- Nagroda przyznana przez absolwentów Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców – The Best Clinical Teacher – Maj 2012
 - Nagroda przyznana przez absolwentów kursu VI letniego Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców - "Outstanding Clinical Educator" – czerwiec 2013
 - Nagroda przyznana przez absolwentów kursu VI letniego - "Best Clinical Teacher" - czerwiec 2013
 - Nagroda przyznana przez studentów 5 roku kursu VI letniego - "Outstanding educator of the 2012-2013 Academic Year" - czerwiec 2013
 - Nagroda przyznana przez studentów 5 roku kursu VI letniego – „Outstanding educator of the 2013-2014 Academic Year” – czerwiec 2014
- 6) Liczne wyróżnienia przyznane przez Radę Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców za osiągnięcia dydaktyczne przyznane w latach 2002-2013
- 7) Od września 2013 jestem członkiem Klubu „*Laudatio Docendi*” zrzeszającego nauczycieli akademickich Wydziału Lekarskiego UJ CM, posiadających wybitne osiągnięcia i kwalifikacje dydaktyczne.

g) Przynależność do towarzystwa naukowych

Należę do następujących towarzystw naukowych:

- 1) Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych
- 2) Krakowskiego Oddziału Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych – członek zarządu.
- 3) Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS
- 4) Od czerwca 2014 członek zarządu Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS
- 5) W latach 1998-2000 byłem członkiem Europejskiego Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (ESCMID)

h) Udział i organizacja konferencji naukowych

Brałam czynny udział w konferencjach naukowych wygłaszając referaty z zakresu profilaktyki poekspozycyjnej, problemów związanych z leczeniem antyretrowirusowym i aspektami klinicznymi zakażenia HIV, chorób ośrodkowego układu nerwowego i innych chorób zakaźnych.

Wygłosiłam referaty na następujących konferencjach:

- 1) Konferencja szkoleniowo-naukowa zorganizowana przez PTEiLChZ Oddział w Krakowie
Zakażenie HIV/AIDS współczesne problemy epidemiologiczne – 17.11.2001- „Obraz kliniczny AIDS”.
- 2) Seminarium dla kluczowych postaci polskiego systemu penitencjarnego pod hasłem
„Wprowadzenie do redukcji szkód”. 27-30.03. 2001 – „Przebieg kliniczny zakażenia HIV”,
„Postępowanie poekspozycyjne”,
- 3) IV Krakowska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa – 22.01.2011 – „Postępowanie po
ekspozycji zawodowej na zakażenie HBV, HCV, HIV”,
- 4) V Krakowska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa - Współczesne problemy Chorób Zakaźnych
– 21.01.2012 - „Zakażenia wirusowe krwiopochodne i aktualne możliwości profilaktyki”,
- 5) Jesienne spotkanie wirusologiczne – Panel HIV – 21-22 2011, Warszawa – „Zamiana NNRTIs
na PIs – problemy z opornością na NNRTIs”,
- 6) VII Forum Zakażeń – 22-24 kwietnia 2010, Łódź – „Zmiany w OUN i zaburzenia poznawcze u
chorych z koinfekcją HIV/HCV”,
- 7) VII Ogólnopolska Konferencja Naukowa Neuroinfekcje – 13-15.10.2011 – „Leczenie
wspomagające w bakteryjnym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych”,
- 8) VIII Konferencja Naukowa PTN AIDS Vistula 17-19.05. 2012 Wrocław – „Neuroinfekcje u osób
zakażonych HIV - epidemiologia, diagnostyka i leczenie – na podstawie materiału własnego -
na podstawie materiału własnego”,
- 9) 27-29 września 2012 – XIX Zjazd Polskiego Towarzystwa i Epidemiologów i Lekarzy Chorób
Zakaźnych – „Leczenie wspomagające bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i
mózgu” ,
- 10) IX Konferencja Naukowa PTN AIDS Vistula 13-15.06.2013 Kraków - „Wpływ inhibitorów
proteazy na różnicowanie preadipocytów”,
- 11) Małopolska Jesień Internistyczna 16.11.2013, Kraków – „Chory z bakteryjnym zakażeniem
przewodu pokarmowego – jak leczyć”.

Ponadto wygłosiłam następujące wykłady w ramach spotkań PTEiLChZ Oddziału w Krakowie:

- 1) Narastające antybiotykoodporność a zakażenia szpitalne 2000
- 2) Leptospiroza – omówienie przypadku – 2000
- 3) Posocznica, współczesne możliwości terapeutyczne i diagnostyczne 2007

Współuczestniczyłam w organizacji następujących konferencji:

- 1) Zakażenie HIV/AIDS współczesne problemy epidemiologiczne – 17.11.2001, organizacja
- 2) Choroby wątroby u progu nowego stulecia – 13.01.2001, organizacja

- 3) Postępy w hepatologii. Aspekty kliniczne zakażenia HIV – 13-01.2013, organizacja
- 4) IV Krakowska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa – 22.01.2011, organizacja
- 5) V Krakowska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa – 21.01.2012, organizacja

i) Działalność dydaktyczna

Działalność dydaktyczną, która stanowi bardzo istotną część mojej pracy zawodowej rozpocząłam w pierwszym roku swojej pracy (1993) w Klinice Chorób Zakaźnych UJ CM.

W ramach swoich obowiązków zawodowych prowadzę ćwiczenia i seminaria ze studentami Wydziału Lekarskiego, Wydziału Stomatologicznego i Wydziału Zdrowia Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Od 1995 roku koordynuje zajęcia z zakresu chorób zakaźnych dla studentów II roku kursu IV letniego i V roku kursu VI letniego Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców UJ CM. Do moich obowiązków należy przygotowanie i wygłoszenie cyklu wykładów i seminariów obejmujących cały zakres zagadnień prezentowanych w ramach kursu z chorób zakaźnych, a także prowadzenie ćwiczeń przy łóżku chorego. Przygotowuję i nadzoruję przeprowadzenie egzaminów testowych z chorób zakaźnych dla studentów Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców UJCM. Ponadto współuczestniczę w prowadzeniu zajęć praktycznych w ramach kursu z chorób wewnętrznych dla studentów V i VI roku kursu VI letniego. Koordynowany przeze mnie kurs z zakresu chorób zakaźnych cieszy się dużym uznaniem wśród studentów Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców co odzwierciedlają nie tylko wyniki przeprowadzonych dorocznie ankiet, ale także liczne nagrody przyznane przez absolwentów dla najlepszego kursu i najlepszego wykładowcy (2002, 2003, 2008, 2009, 2012, 2013). Celem podwyższenia swoich kompetencji jako nauczyciela akademickiego w roku 2011 uczestniczyłam w szkoleniu przeznaczonym dla kadry dydaktycznej prowadzonych w ramach Edinburgh Summer School in Clinical Education oraz byłam obserwatorem zajęć klinicznych z zakresu chorób zakaźnych w Western General Hospital. Zajęcia teoretyczne prowadzone w ramach Center for Medical Education w Edynburgu dały mi możliwość zaznajomienia się z najnowszymi technikami edukacyjnymi, które wykorzystuje obecnie w swojej codziennej pracy.

W latach 2010-2012 byłam opiekunem koła naukowego zajmującego się problematyką HIV/AIDS, którego uczestnikami byli studenci Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców. Efektem naszej współpracy była praca pt. „The effect of the mode of transmission of HIV in disease progression in late presenters” wyróżniona w trakcie Międzynarodowej Konferencji Studentów Medycyna, która miała miejsce w kwietniu 2012 roku w Krakowie oraz praca pt. „ Spinal Epidural Abscess

Complication in an Elderly HIV Patient” prezentowana w trakcie VII Konferencji Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS.

W roku 2014 byłam członkiem jury w trakcie XIV Międzynarodowej Konferencji Studentów Medycyny.

Ponadto współpracowałam z Międzynarodowym Stowarzyszeniem Studentów Medycyny opiekując się uczestnikami programu „Scora Exchange Program”.

Od wielu lat w ramach szkolenia podyplomowego prowadzę wykłady z zakresu zakażenia HIV i AIDS, oraz schorzeń ośrodkowego układu nerwowego dla lekarzy specjalizujących się w zakresie chorób wewnętrznych i chorób zakaźnych oraz medycyny rodzinnej.

W roku 2003 uzyskałam certyfikat upoważniający do prowadzenia szkoleń w zakresie problematyki HIV/AIDS wydany przez Krajowe Centrum ds. AIDS. Umożliwia mi to prowadzenie szkoleń z zakresu HIV/AIDS także dla pracowników służb więziennych, pielęgniarek, ratowników medycznych, uczniów.

W ramach współpracy z Krakowskim Towarzystwem Uzależnień przeprowadziłam cykl szkoleń prowadzonych w ramach International Harm Reduction Programs.

W uznaniu prowadzonej przeze mnie działalności dydaktycznej w październiku 2013 roku zostałam członkiem Klubu „Laudatio Docendi”.

Ponadto współpracuje z innymi organizacjami:

- 1) Stacją Sanitarno-Epidemiologiczną w organizowaniu szkoleń dla kadry pedagogicznej i młodzieży.
- 2) Polską Misją Medyczną w organizowaniu szkoleń dla lekarzy krajów Europy Wschodniej.
- 3) Współpraca z UNDP w organizowaniu szkoleń dla terapeutów i innych grup pracujących z uzależnionymi w ramach Drugs, Drug Use and Human Rights
- 4) Przygotowanie programu edukacyjnego – Obraz kliniczny zakażenia HIV we współpracy z Medyczną Platformą Edukacyjną.
- 5) Przygotowanie materiałów edukacyjnych z zakresu profilaktyki poekspozycyjnej dla platformy internetowej CD4 plus
- 6) Współudział w przygotowaniu publikacji popularnonaukowej „Zaburzenia neuropoznawcze u pacjentów zakażonych HIV”

Kraków, 12.09.2014

Monika Bociąga-Jasik

