

Dr n. med. Anna Kamińska

Autoreferat

Opis dorobku i osiągnięć naukowych

Warszawa, marzec 2014 rok

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

1985 - Dyplom I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie

1989 – Specjalizacja I stopnia z okulistyki

1992 – Specjalizacja II stopnia z okulistyki

1999 – Stopień doktora nauk medycznych na podstawie pracy pt. „Analiza topograficzna tarczy nerwu wzrokowego badana metodą skaningowego oftalmoskopu laserowego TOPSS u pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta”

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu

1986 - 1993 asystent Oddziału Okulistycznego Szpitala Bielańskiego

1993 – 1999 asystent w Katedrze i Klinice Okulistyki II Wydziału Lekarskiego AM w Warszawie

od 1999 roku adiunkt w Katedrze i Klinice Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego 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.):

„Znaczenie zmienności genów układu antyoksydacyjnego dla występowania stożka rogówki i dystrofii śródbłonna rogówki Fuchsa”

Autor – Anna Kamińska

Rok wydania: 2014

Oficyna Wydawnicza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

02-106 Warszawa ul. Pawińskiego 3.

ISBN 978-83-7637-223-5

Monografia licząca 135 stron jest przeznaczona dla studentów, lekarzy specjalizujących się w okulistyce i genetyce medycznej oraz specjalistów w tym zakresie.

Stożek rogówki i dystrofia śródbłonkowa rogówki Fuchsa są chorobami oczu, które mogą prowadzić do częściowej lub całkowitej utraty widzenia. Poznanie mechanizmów patogenezы tych chorób może zatem przyczynić się do rozwoju profilaktyki, alternatywnych form terapii oraz pozwoli oddalić decyzję o przeszczepie rogówki. Jak wynika z wielu badań stres oksydacyjny może mieć duże znaczenie w patogenezie stożka rogówki (KC) jak i zwyrodnienia śródbłonka rogówki Fuchsa (FECD). W przypadku stresu oksydacyjnego oraz czynników ryzyka związanych z jego działaniem, jednym z najważniejszych elementów jest system obrony antyoksydacyjnej, który zazwyczaj zawiera enzymy antyoksydacyjne, białka naprawy DNA i szereg niskocząsteczkowych antyoksydantów. Oczywiście enzymy antyoksydacyjne należy traktować, jako „pierwszą linię oporu”, jednakże nie są one zdolne, w przeciwieństwie do systemu naprawy DNA, do usuwania już zaindukowanych uszkodzeń. Znaczenie małych cząsteczkowych antyoksydantów jest dużo mniejsze w porównaniu z systemami enzymatycznymi, jednakże nie można go w ogóle pominąć. Te trzy elementy należy uznać za główne części systemu obrony antyoksydacyjnej komórki i organizmu.

Tak jak komórki i organizmy poszczególnych osobników różnią się od siebie, tak i ich układy antyoksydacyjne mogą się różnić, zarówno składem, jak i efektywnością działania. Składa się na to wiele przyczyn, jednakże najbardziej chyba wyraźne mogą być różnice w poziomie ekspresji genów kodujących elementy układu antyoksydacyjnego. Poziom ten zależy od wielu czynników, w tym poziomu ekspresji innych genów, których produkty regulują ekspresję czynników antyoksydacyjnych, jednak najbardziej bezpośrednim podejściem do tego zagadnienia jest analiza zmienności sekwencji genów układu antyoksydacyjnego. Jeżeli zmienność ta występuje w znaczącej części populacji, przyjmując formę polimorfizmu, to powinna ona być badana, ze względu na możliwość udziału w patogenezie schorzeń, w których istnieją przesłanki wskazujące, że produkty genów, których dotyczy zmienność, mogą mieć dla nich znaczenie. W niniejszej pracy zastosowano właśnie ten sposób rozumowania - wybrano geny systemu enzymatycznej obrony antyoksydacyjnej, których produkty mogą mieć znaczenie dla występowania KC i

FECD, ze względu na silne przesłanki udziału stresu oksydacyjnego w patogenezie tych chorób, a następnie badano związek ich zmienności, w postaci polimorfizmów, z częstością występowania tych dwóch chorób.

Hipotezę badawczą, że zmienności genów kodujących białka układu antyoksydacyjnego mogą odgrywać rolę w patogenezie stożka rogówki i dystrofii śródbłonkowej Fuchsa zweryfikowano poprzez przeprowadzenie badań, których celem było określenie związku pomiędzy genotypami i allelami polimorfizmów genów katalazy (CAT), mitochondrialnej dysmutazy ponadtlenkowej (SOD2), peroksydaz glutationowych 1 i 4 (GPX1 i GPX4), glikozylazy 8-oksoguaniny w DNA 1 (hOGG1) oraz koaktywatora-1 alfa receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów gamma (PPARGC1A), a występowaniem stożka rogówki i dystrofii śródbłonka rogówki Fuchsa. Cel ten realizowano przez genotypowanie następujących polimorfizmów: c.-844G>A (rs769214) genu katalazy (CAT), c.47T>C (p.Val16Ala, rs4880) genu mitochondrialnej dysmutazy ponadtlenkowej (SOD2), c.599C>T (p.Pro200Leu, rs1050450) genu peroksydazy glutationowej 1 (GPX1), c.660T>C (rs713041) genu peroksydazy glutationowej 4 (GPX4), c.-2096T>C (rs159153) genu glikozylazy 8-oksoguaniny w DNA 1 (hOGG1) oraz c.1444G>A (p.Gly482Ser, rs8192678) genu koaktywatora-1 alfa receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów gamma (PPARGC1A).

W badaniach wzięło udział 300 osób podzielonych na trzy grupy: pacjenci z KC (n = 100), pacjenci z FECD (n = 100) i grupa kontrolna bez KC lub FECD (n = 100). Polimorfizmy były genotypowane przez analizę krzywych topnienia o wysokiej rozdzielczości oraz metodą dyskryminacji alleli z użyciem sond TaqMan. Związek pomiędzy występowaniem KC lub FECD a genotypami każdego z polimorfizmów, wyrażony został jako wartość ilorazu szans z 95% przedziałem ufności i został oceniony metodą regresji logistycznej bez i po korekcji na współwystępujące zmienne zakłócające, obejmujące inne czynniki ryzyka KC lub FECD.

Stwierdzono, że genotyp G/G polimorfizmu c.-844G>A genu CAT był związany z podwyższoną częstością występowania KC, a genotyp C/C i allel C polimorfizmu c.599C>T genu GPX1 – z podwyższoną częstością występowania FECD. Genotyp C/T i allel T polimorfizmu c.599C>T związany był z obniżoną częstością występowania FECD. Zatem genotypy te mogą być rozważane jako wyznaczniki molekularne odpowiednio KC i FECD. Kombinacje dwugenowe polimorfizmów

c.599C>T i c.1444G>A, c.-844G>A i c.1444G>A były związane ze zmienioną częstością występowania KC, a kombinacje c.47T>C i c.-844G>A, c.-844G>A i c.599C>T, c.-844G>A i c.1444G>A, c.-2096T>C i c.599C>T, c.599C>T i c.1444G>A, c.47T>C i c.599C>T, c.-2096T>C i c.1444G>A, c.47T>C i c.-2096T>C, c.6600T>C i c.599T>C, c.660T>C i c.-2096T>C – ze zmienioną częstością występowania FECD.

Genotypy polimorfizmu c.599C>T i c.1444G>A były związane z występowaniem FECD i współistnieniem innych chorób oczu, c.47T>C, c.1444G>A i c.599C>T genu *GPX1* modulowały zależność występowania FECD od płci, c.-844G>A i c.599C>T zmieniały wpływ wskaźnika masy ciała, BMI, na występowanie FECD, c.599C>T modulował wpływ palenia tytoniu oraz współwystępowania alergii i chorób układu sercowo-naczyniowego na ryzyko FECD.

Na podstawie wyników otrzymanych w pracy oraz ich dyskusji można sformułować wniosek, że zmienność genetyczna składników obrony antyoksydacyjnej komórki może mieć znaczenie dla występowania stożka rogówki i dystrofii Fuchsa oraz modulować wpływ niektórych czynników ryzyka dystrofii Fuchsa. Ten ogólny wniosek jest poparty wynikami wskazującymi, że genotypy polimorfizmów niektórych genów obrony antyoksydacyjnej mogą być niezależnymi wyznacznikami („markerami” genetycznymi) w tych chorobach. Dotyczy to:

- Genotypu G/G polimorfizmu c.-844G>A (rs769214) genu *CAT* związanego z podwyższoną częstością występowania KC
- Genotypu C/C i allelu C polimorfizmu c.599C>T (p.Pro200Leu, rs1050450) genu *GPX1* związanego z podwyższoną częstością występowania FECD
- Genotypu C/T i allelu T polimorfizmu c.599C>T (p.Pro200Leu, rs1050450) genu *GPX1* związanego z obniżoną częstością występowania FECD

Ponadto, szereg kombinacji dwugenowych wszystkich polimorfizmów badanych w pracy może być związanych z występowaniem KC i FECD, w szczególności kombinacje polimorfizmów:

- c.599C>T genu *GPX1* i c.1444G>A genu *PPARGC1A*, c.-844G>A genu *CAT* i c.1444G>A genu *PPARGC1A* mogą być związane ze zmienioną częstością występowania KC
- c.47T>C genu *SOD2* i c.-844G>A genu *CAT*, c.-844G>A genu *CAT* i c.599C>T genu *GPX1*, c.-844G>A genu *CAT* i c.1444G>A genu *PPARGC1A*,

c.-2096T>C genu *hOGG1* i c.599C>T genu *GPX1*, c.599C>T genu *GPX1* i c.1444G>A genu *PPARGC1A*, c.47T>C genu *SOD2* i c.599C>T genu *GPX1*, c.-2096T>C genu *hOGG1* i c.1444G>A genu *PPARGC1A*, c.47T>C genu *SOD2* i c.-2096T>C genu *hOGG1*, c.660T>C genu *GPX4* i c.599T>C genu *GPX1*, c.660T>C genu *GPX4* i c.-2096T>C genu *hOGG1* mogą być związane ze zmienioną częstością występowania FECD

Oprócz tego, genotypy szeregu badanych w pracy polimorfizmów, mogą modulować wpływ potencjalnych czynników ryzyka FECD, w szczególności genotypy polimorfizmów:

- c.599C>T genu *GPX1* i c.1444G>A genu *PPARGC1A* mogą mieć znaczenie dla ryzyka FECD związanego z współistnieniem innych chorób oczu
- c.47T>C genu *SOD2*, c.1444G>A genu *PPARGC1A* i c.599C>T genu *GPX1* mogą modulować zależność występowania FECD od płci
- c.-844G>A genu *CAT* i c.599C>T genu *GPX1* mogą zmieniać wpływ wskaźnika masy ciała, BMI, na występowanie FECD
- c.599C>T genu *GPX1* mogą modulować wpływ palenia tytoniu oraz współwystępowania alergii i chorób układu sercowo-naczyniowego na ryzyko FECD

Jakie są perspektywy wykorzystania naszej wiedzy na temat znaczenia stresu oksydacyjnego w patogenezie KC i FECD i w szczególności zmienności genów kodujących białka ochrony przed stresem? Oczywiście zacząć należałoby od oceny poziomu samego stresu. O ile oszacowanie tej wielkości jako „ogólnoustrojowej” nie wydaje się trudne przy użyciu prostych metodycznie i stosunkowo tanich zestawów do tego celu, to ocena przyżyciowa w oku nie jest prosta. Wyjątkiem może być tutaj analiza obecności oksydacyjnie zmodyfikowanych cząsteczek w filmie łzowym, która może być związana z natężeniem stresu oksydacyjnego. Czy można brać pod uwagę rozwój technik obrazowania produktów pośrednich działania wolnych rodników i uszkodzeń o charakterze oksydacyjnym w „żywym” oku? Czy będzie możliwe na przykład zastosowanie lampy szczelinowej dla identyfikacji tworzenia wolnych rodników w rogówce po zakropleniu odpowiednich fluoroforów? Byłoby to ważne we wczesnej diagnozie i monitorowaniu postępów terapii. Uzyskane dane na temat związku pomiędzy wariantami genów obrony antyoksydacyjnej i występowaniu KC i FECD mogą być wykorzystane w terapii genowej tych chorób, z zaprojektowaniem

wariantu genu wykazującego ochronny wpływ względem występowania tych chorób. Informacje uzyskane w tej pracy w połączeniu z informacjami na temat znaczenia zmienności innych genów w KC i FECD mogą być także pomocne w stworzeniu celowych mikromacierzy, zawierających warianty wielu genów, które mogą być pomocne w kompleksowej ocenie genetycznej ryzyka wystąpienia KC oraz FECD, a w szerszej perspektywie – chorób rogówki. Otrzymane wyniki mogą być także użyteczne w doborze i monitorowaniu odpowiedniej farmakoterapii, jednakże zagadnienie to wymaga badań od podstaw albowiem brak jest w dostępnej literaturze doniesień na ten temat.

W podsumowaniu można stwierdzić, że zmienność genetyczna składników obrony antyoksydacyjnej może być związana z występowaniem KC i FECD. Związek ten może być konsekwencją wpływu, jaki mają niektóre warianty genów układu antyoksydacyjnego na stres oksydacyjny należący do głównych czynników patogenezy obydwu chorób. Otrzymane wyniki mogą być przydatne przy kompleksowej ocenie genetycznych czynników ryzyka KC lub FECD i projektowaniu dedykowanej mikromacierzy „System antyoksydacyjny w KC i FECD”.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

Jednym z moich podstawowych obszarów zainteresowania naukowego są badania związane z patogenezą, diagnostyką i leczeniem operacyjnym jaskry. Jaskra jest jedną z najpoważniejszych chorób cywilizacyjnych prowadzących do nieuleczalnej utraty wzroku. Ogromną trudność stanowi jej diagnozowanie, ze względu na fakt, iż w początkowej fazie ma charakter bezobjawowy. Efektem moich zainteresowań diagnostyką jaskry była praca doktorska pt. „Analiza topograficzna tarczy nerwu wzrokowego badana metodą skaningowego oftalmoskopu laserowego TOPSS u pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta” W rozprawie doktorskiej wykazano istotnie statystyczne różnice w analizie topograficznej tarczy nerwu wzrokowego w grupie osób zdrowych, podejrzanych o jaskrę oraz osób z wczesną i zaawansowaną jaskrą pierwotną otwartego kąta. Nie wykazano jednak typowych parametrów topograficznych, które by dały podstawę do rozpoznania wczesnych postaci jaskry. Opublikowane doświadczenia związane z diagnostyką jaskry były pierwszymi w Polsce dotyczącymi stosowania systemu analizy topograficznej

pozwalającej na szybkie, dokładne i powtarzalne badania topografii tarczy nerwu wzrokowego. W chwili obecnej w praktyce klinicznej stosuje się z powodzeniem nowoczesne urządzenia, które działają w oparciu o system skaningowej oftalmoskopii laserowej. Innym, opublikowanym w Okulistyce zagadnieniem związanym z diagnostyką jaskry jest dokładna ocena ciśnienia wewnątrzgałkowego z uwzględnieniem grubości rogówki, co ma istotny wpływ na rzeczywistą wartość pomiaru.

W cyklu prac dotyczących operacyjnego leczenia jaskry publikowałam artykuły w recenzowanych pismach polsko-języcznych Okulistyka i Klinika Oczna. Prace dotyczyły doświadczeń własnych związanych z oceną skuteczności wykonywanych zabiegów operacyjnych oraz wdrożeniem nowych metod operacyjnych wraz z określeniem wskazań. Prace dotyczyły oceny zabiegów setonowych, zabiegów cyklodestrukcyjnych takich jak cyklodiatermia i cykloterapia, powikłań po zabiegach przetokowych, procedur łączonych takich jak operacja usunięcia zaćmy z jednoczesną trabekulektomią oraz operacjach jaskry po przeszczepach rogówki. Oprócz publikowania prac z zakresu chirurgii jaskry, kilkakrotnie prezentowałam swoje osobiste doświadczenie w formie wykładów oraz przeprowadzając zabiegi operacyjne podczas sympozjów okulistycznych w formie pokazów „chirurgii na żywo”. W czasie „Szkoły chirurgii” w Warszawie w 2011 roku prezentowałam zabiegi przeciwjaskrowe ze wszczepieniem implantu ex-press oraz fakotrabekulektomię, natomiast w 2012 roku zabieg kanalooplastyki.

Pomimo wielu lat badań przyczyny powstawania jaskry pozostają nadal niejasne. Duże nadzieje w kierunku prognozowania i terapii tego schorzenia wiąże się z metaloproteazami (MMPs) – enzymami proteolitycznymi, których udział udowodniono w patogenezie jaskry otwartego kąta. Nadekspresja MMPs prowadzi do degradacji komponentów macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM), co skutkuje uszkodzeniem tkanek oka. Rolą metaloproteaz macierzowych i ich inhibitorów w oku jest przede wszystkim udział w przebudowie sieci beleczkowania, która odpowiada za utrzymanie właściwego poziomu odpływu cieczy wodnistej z gałki ocznej. W poszczególnych tkankach oka zaobserwowano różną aktywność metaloproteaz i ich inhibitorów. We współpracy z zespołem Profesora Ireneusza Majsterka z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi został zrealizowany projekt badawczy, którego byłam kierownikiem. Tytuł projektu: „Ocena poziomu ekspresji i polimorfizmów genów

metaloproteinaz macierzowych (MMPs) oraz ich inhibitorów (TIMPs) w kierunku prognozowania i terapii jaskry otwartego kąta”. Wyniki badań opublikowano dotychczas w kilku czasopismach z listy filadelfijskiej. W *Ophthalmic Genetics* prace: *“The Protective Role of the -735C/T and the -1306C/T Polymorphisms of the MMP-2 Gene in the Development of Primary Open-angle Glaucoma”* oraz *“Neurodegenerative Genes Polymorphisms of the -491A/T APOE, the -877T/C APP and the Risk of Primary Open-angle Glaucoma in the Polish Population”*. W *Acta Ophthalmologica* pracę *“Gene polymorphisms of the MMP1, MMP9, MMP12, IL-1 β and TIMP1 and the risk of primary open-angle glaucoma”*, w *Medical Science Monitor* *“Association of MMP1-1607 1G/2G and TIMP1 372 T/C gene polymorphisms with risk of primary open angle glaucoma in a Polish population”*, natomiast w *Polish Journal of Pathology* pracę *“The role of the 148 Asp/Glu polymorphism of the of the APE1 gene in the development end progression of primary open angle glaucoma development in the Polish population”*. Część tych badań opublikowano również w *Okulistyce*: *„Funkcjonalny polimorfizm regionu promotorowego genu inhibitora tkankowego metaloproteinaz macierzowych 2 (TIMP-2) u pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta w populacji polskiej”*, *„Związek polimorfizmów genów XRCC1 i OGG1 z ryzykiem występowania jaskry pierwotnej otwartego kąta w populacji polskiej”*. Wyniki tych badań były również prezentowane na prestiżowych kongresach zagranicznych: The 2011 European Association for Vision and Eye Research Conference, The European Society of Ophthalmology with the American Academy of Ophthalmology (SOE/AAO) Joint Congress 2011 Geneva oraz kongresach The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) w 2011 i 2012 roku oraz XLIII i XLIV Zjeździe Okulistów Polskich.

Kolejnym obszarem moich zainteresowań naukowych są choroby rogówki.

W diagnostyce i kwalifikacji pacjentów do operacji zaćmy lub przeszczepów rogówki rozstrzygającym badaniem dodatkowym stała się mikroskopia konfokalna rogówki. Służy ona również do różnicowania zmian zapalnych rogówki oraz zmian zwyrodnieniowych. To niezwykle przydatne badanie pozwala na uzyskiwanie przyżyciowych obrazów z rozdzielczością do około 2-4 μm , co w praktyce oznacza wizualizację pojedynczych komórek tej tkanki, a w niektórych przypadkach – nawet elementów wewnątrzkomórkowych. Jej zastosowanie umożliwia obrazowanie wszystkich warstw rogówki – co stanowi najistotniejszą różnicę w porównaniu z

mikroskopią lustrzaną. Żadna inna obecnie stosowana metoda przyżyciowego obrazowania rogówki nie charakteryzuje się tak wysoką rozdzielczością. Przed wprowadzeniem mikroskopii konfokalnej oglądanie struktur rogówki w tak dużym powiększeniu, z zachowaniem zadawalającej rozdzielczości, było możliwe tylko w badaniu histologicznym. Moje doświadczenia z mikroskopią konfokalną skutkowały publikacjami w *European Journal of Ophthalmology* oraz *Okulistyce* pracami: „*In vivo confocal microscopy of corneal grafts shortly after penetrating keratoplasty*” i „*Mikroskopia konfokalna rogówki w śródbłonkowym zespole tęczówkowo-rogówkowym*”.

W ramach działalności statutowej Katedry i Kliniki Okulistyki II WL WUM od 2007 roku prowadzono kliniczne badania nad zastosowaniem inhibitora VEGF bevacizumabu w leczeniu neowaskularnych schorzeń siatkówki oraz rogówki. Pozwoliło to na wdrożenie tego typu leczenia u pacjentów ze schorzeniami rogówki przebiegającymi z wrastaniem naczyń. Praca pt. „Ocena skuteczności działania bevacizumabu w postaci kropli w leczeniu neowaskularyzacji rogówki i ocena bezpieczeństwa jego stosowania” w *Okulistyce* w 2009 roku. Wyniki badań przedstawiono również na Ogólnopolskiej Konferencji „Postępy w diagnostyce i terapii schorzeń rogówki” w 2009 roku w Katowicach oraz na *The World Ophthalmology Congress* w Berlinie w 2010 roku.

Postęp w diagnostyce i farmakoterapii chorób rogówki nie wpłynął znacząco na spadek liczby pacjentów kwalifikowanych do przeszczepu rogówki. Od początku swojej działalności klinicznej byłam członkiem zespołu transplantacyjnego. Klinika, która jest wiodącym ośrodkiem w Polsce w dziedzinie przeszczepów rogówki przedstawiała w formie publikacji w recenzowanych pismach polsko-języcznych (*Okulistyka i Klinika Oczna*) oraz w formie krótkich doniesień zjazdowych w kraju i zagranicą swoje wieloletnie doświadczenia. Jestem pierwszym autorem w pięciu pracach, natomiast drugim współautorem w trzech pracach z tej tematyki. Ważnymi publikacjami z tego cyklu była praca oceniająca wskazania do przeszczepu rogówki, a zwłaszcza do przeszczepów „na gorąco” oraz prace dotyczące wyników przeszczepu wykonywanego z innymi procedurami. Publikacje dotyczyły również opieki i prowadzenia pacjentów po przeszczepieniu rogówki oraz ich jakości życia, w tym ryzyka wystąpienia choroby przeszczepu. Wyniki badań dotyczących przeszczepów rogówki prezentowana na kongresach: *The European Society of*

Cataract & Refractive Surgery w 2010 roku, XLIII Zjeździe Okulistów Polskich w 2010 roku, The European Society of Ophthalmology with the American Academy of Ophthalmology (SOE/AAO) Joint Congress 2011, The World Ophthalmology Congress WOC w 2011 roku, EuCornea – European Society of Cornea & Ocular Surface Disease Specialists w Mediolanie w 2012 roku, XLIII i XLIV Zjazd Okulistów Polskich oraz na Kongresach Polskiego Towarzystwa Transplantologicznego.

We współpracy z Zakładem Genetyki Molekularnej Uniwersytetu Łódzkiego kierowanego przez Profesora Janusza Błasiaka uczestniczę w badaniach nad patogenezą chorób rogówki. Dotychczasowe wyniki opublikowane zostały w International Journal of Molecular Sciences i BioMed Research International w pracach „*Oxidative stress in the pathogenesis of keratoconus and fuchs endothelial corneal dystrophy*” oraz “*Polymorphism of the Transferrin Gene in Eye Diseases: Keratoconus and Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy*”.

Moje zainteresowania kliniczne są związane z leczeniem chirurgicznym zaćmy. Od czasu rozpoczęcia przeze mnie pracy zawodowej niemalże całkowicie zmieniły się możliwości i techniki operacyjne. Aktualnie najczęstszą przyczyną odwracalnej ślepoty na całym świecie jest zmętnienie soczewki. WHO szacuje, że całkowita liczba osób z zaćmą, powodującą obniżenie ostrości wzroku wynosi 17 milionów ludzi. Prognozy wskazują, że liczba ta podwoi się do 2020 roku. Jedyną skuteczną metodą postępowania w przypadku zmętnień soczewki upośledzających widzenie jest leczenie operacyjne polegające na usunięciu mętniejącej soczewki własnej pacjenta i zastąpieniu jej sztuczną soczewką wewnątrzgałkową. Istnieją dwa główne typy technik chirurgii zaćmy: zewnątrztorbkowa i wewnątrztorbkowa. Obecnie technika zewnątrztorbkowej ekstrakcji zaćmy wyparła technikę wewnątrztorbkową, zaś od końca XX wieku najczęściej wykonywanym typem zabiegu metodą zewnątrztorbkową jest fakoemulsyfikacja. Byłam jedną z osób, która wdrażała tę metodę do powszechnej praktyki klinicznej, prowadziłam cykliczne kursy praktyczne z tego zakresu w formie wetlab. Obecnie następuje dalszy rozwój metod operacyjnych związanych z wprowadzeniem technik laserowych oraz rozwój wynikający z wprowadzania nowych soczewek. Ta sytuacja wymaga licznych badań koniecznych dla określenia bezpieczeństwa, efektywności oraz oceny komfortu życia w zależności od typu wszczepionego implantu oraz typu zabiegu chirurgicznego. Te kwestie były przedmiotem badań w ramach grantu „Ocena zmęczenia wzrokowego i

sprawności spostrzegania u osób z różnym typem pseudosoczewkowości podczas wykonywania pracy biurowej”. Ten projekt badawczo-rozwojowy był realizowany w ramach projektu wieloletniego, pt.: „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, koordynowanego przez Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy. W tym grantcie byłam głównym wykonawcą w latach 2008-2010.

Swoje doświadczenia związane z chirurgią zaćmy opublikowałam w recenzowanych pismach Okulistyka i Klinika Oczna. Na 12 publikacji z tego tematu czterokrotnie byłam pierwszym autorem, czterokrotnie drugim autorem i czterokrotnie trzecim autorem. Ponadto, wyniki tych badań były przedstawione między innymi na następujących kongresach okulistycznych: XLII Zjazd PTO w Bydgoszczy w 2007 roku, The European Society of Cataract & Refractive Surgery (ESCRS) w Paryżu, Berlinie, Budapeszcie i Sztokholmie, IX Międzynarodowym Sympozjum Sekcji Zaćmy i Chirurgii Refrakcyjnej PTO, The 2nd World Congress on Controversies in Ophthalmology (COPHy) w Barcelonie oraz The World Ophthalmology Congress WOC w Abu Dhabi.

Doświadczenia zdobyte w chirurgii zaćmy pozwoliły mi na uczestnictwo w wykładach na zaproszenie połączonych z wykonywaniem zabiegów chirurgicznych „na żywo” podczas Konferencji Okulistycznej w Łodzi w 2009 roku w „Szkole Chirurgii” w Warszawie w 2011i 2013 roku oraz na międzynarodowej konferencji ESCRS w Warszawie w 2013 roku.

Istotną pracą, w którym uczestniczyłam było badanie dotyczące skuteczności lewofloksacyny w zapobieganiu i leczeniu zapaleń spojówek. Obecnie ten lek jest powszechnie stosowany w profilaktyce okołoperacyjnej w chirurgii oka. Wynik badań przedstawiono w publikacji pt. „The Levofloxacin Bacterial Conjunctivitis Dosage Study Group. Clinical and microbiological efficacy of levofloxacin administered three times a day for the treatment of bacterial conjunctivitis” w European Journal of Ophthalmology oraz przedstawiono na World Ophthalmology Congress WOC w 2008 roku w Hong-Kongu.

Bardzo ważnym dla mnie obszarem zainteresowań naukowych jest molekularny aspekt chorób narządu wzroku. Cel ten realizuję we współpracy z zespołami badawczymi renomowanych ośrodków naukowych w ramach grantów naukowych. Obecnie zakończyłam realizację dwóch grantów we współpracy z Katedrą Genetyki Molekularnej Uniwersytetu Łódzkiego. W jednym grantcie

występowałam jako kierownik projektu badawczego, natomiast w drugim byłam głównym wykonawcą. Prace dotyczące patogenezy niektórych chorób rogówki oraz jaskry przedstawiłam powyżej. W dorobku z medycyny molekularnej posiadam dodatkowo dwie ważne publikacje w *Molecular Vision* i *Experimental and Molecular Pathology*: „*Genetics of Meesmann corneal dystrophy: a novel mutation In the keratyn 3 gene In an asymptomatic family suggests genotype-phenotype correlation*” i “*Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of primary open-angle glaucoma*”.

6. Udział w projektach badawczych

1. Endophthalmitis Prophylaxis Study realizowane przez European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS – Europejskie Towarzystwo Chirurgów Zaćmy i Chirurgów Refrakcyjnych). Wieloośrodkowe, randomizowane badanie przeprowadzone na materiale ponad 16 tysięcy operowanych na zaćmę pacjentów, w 24 ośrodkach dziewięciu krajów europejskich w latach 2003 – 2006, wykonawca.
2. Praca własna nr 2WF/w1/2007–2009: „Ocena wartości tylnokomorowych sztucznych soczewek wewnątrzgałkowych wszczepianych po operacyjnym usunięciu zaćmy w zakresie występowania aberacji pooperacyjnych i ich wpływu na standard życia pacjentów”.
3. Praca statutowa AM w Warszawie nr 02-2WF-N-2007-2009. Zastosowanie bawacizumabu w leczeniu neowaskularnych chorób oczu (zakończona), wykonawca
4. „Ocena zmęczenia wzrokowego i sprawności spostrzegania u osób z różnym typem pseudosoczewkowości podczas wykonywania pracy biurowej”. Projekt badawczo-rozwojowy 1.R.18 w ramach projektu wieloletniego, pt.: „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, koordynowanego przez Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, główny wykonawca projektu, 2008 - 2010r. (zakończony).

5. „Ocena poziomu ekspresji i polimorfizmów genów metaloproteaz macierzowych (MMPs) oraz ich inhibitorów (TIMPs) w kierunku prognozowania i terapii jaskry otwartego kąta”. Grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego N 402 24 8936, Kierownik projektu 2009 – 2012 r. (zakończony).

6. „Znaczenie diagnostyczne i prognostyczne polimorfizmów genów metabolizmu żelaza w zwyrodnieniu płamki związanym z wiekiem”. Grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego N N402 248336, główny wykonawca grantu 2009 – 2012 r. (zakończony).

7. Udział w towarzystwach naukowych

Polskie Towarzystwo Okulistyczne

W latach 2000 – 2003 pełniłam funkcję sekretarza PTO.

Członkostwo w sekcjach PTO:

Sekcja Zaćmy i Chirurgii Refrakcyjnej

Sekcja Kontaktologiczna

Sekcja Jaskry

Polskie Towarzystwo Transplantologiczne

8. Podsumowanie dorobku naukowego

Liczba cytowań z bazy Web of Science z dnia 30 stycznia 2014 roku wynosi bez autocytowań: **27**

Indeks Hirscha z bazy Web of Science z dnia 30 stycznia 2014 roku: **4**

Impact factor: **17,113**

MNiSW/KBN **487**

IC **251,27**

W sumie jestem autorem bądź współautorem 74 publikacji pełnotekstowych, w tym :

47 prac oryginalnych

24 prac poglądowych

3 prace kazuistyczne

W 20 publikacjach jestem pierwszym autorem, w 8 publikacjach jestem ostatnim autorem (senior author).

Prezentowałam ustnie lub byłam współautorem prezentowanych prac na konferencjach krajowych: **78**, na konferencjach międzynarodowych - **42**.

