

Lublin 2020



AUTOREFERAT

Mario Damiano Toro

Autoreferat

1. Imię i nazwisko.

Mario Damiano Toro

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

2019: Uzyskanie tytułu doktora w dziedzinie neurobiologii

Międzynarodowe studia w dziedzinie neurobiologii (XXXII Edycja)

Uniwersytet Katanii (Włochy)- Bordeaux (Francja).

2017: Dyplom Fellow of the European Board of Ophthalmology (FEBO)

European Board of Ophthalmology (EBO), Paryż, Francja

2016: Dyplom Superior Specialist in Ophthalmology – (DiSSO)

European School for Advanced Studies in Ophthalmology (ESASO)

Lugano, Szwajcaria

2016: Uzyskanie Specjalizacji w dziedzinie okulistyki (wynik cum Laude)

Klinika Okulistyki , Uniwersytet Katanii

Katania, Włochy

2009: Uzyskanie tytułu Licencjata w Medycynie i Chirurgii (wynik cum Laude), nominacja do nagrody “Honor Award - Barbagallo-Sangiorgi”

Uniwersytet Katanii

Katania, Włochy

2003-2009: Studia magisterskie Medycyna i Chirurgia

Uniwersytet Katanii

Katania, Włochy

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

2019: Adiunkt.

Wydział Lekarski, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego,

Warszawa

2018: Starszy Asystent.

Klinika Okulistyki Ogólnej Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny N°1 (SPSK1),

Lublin

2017: Honorowy Wykładowca

Klinika Okulistyki Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

2017-2018: Stażysta w chirurgii witreoretinalnej oraz naukowy w obrazowaniu siatkówki w ramach stypendium doktoranckiego

Klinika Okulistyki Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

2016-2019: Międzynarodowe studia doktoranckie w neurobiologii, XXXII edycja

Uniwersytet Katanii (Włochy)- Bordeaux (Franca).

2016-2017: studia doktoranckie

BIOMETEC- Wydział Biomedycyny i Biotechnologii, sekcja Farmakologii

Uniwersytet Katanii, Katania, Włochy

2016 Stażysta w chirurgii zaćmy

Fundacja SAVE SIGHT Szpital Okulistyczny Arasan,

Erode, Indie.

2009-2011: Rezydent specjalizacji w okulistyce

Klinika Okulistyki, Uniwersytet Katanii

Katania, Włochy

2009: stypendysta IFMSA – chirurgia witreoretinalna i choroby siatkówki

Klinika Okulistyki Uniwersytetu w Iwano-Frankowsku

Ivano-Frankowsk, Ukraina

2008: stypendysta IFMSA – choroby nerwu wzrokowego i rogówki

Klinika Okulistyki, Uniwersytet w Pilźnie

Pilzno, Czechy

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy.

Cykl 11 publikacji zatytułowany:

„Zaburzenia siatkówkowe oraz neurookulistyczne w oparciu o wybrane aspekty z zakresu patofizjologii, diagnostyki i terapii”

Łączna liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego z **11** prac składających się na osiągnięcie naukowe wynosi: **1140,00** Impact Factor całkowity cyklu: **39,709**. Jestem pierwszym autorem w **3** pracach, w **3** ostatnim autorem. Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Praca I.

Tryptophan and Kynurenine Pathway Metabolites in Animal Models of Retinal and Optic Nerve Damage: Different Dynamics of Changes.

Fiedorowicz M, Choragiewicz T, Thaler S, Schuettauf F, Nowakowska D, Wojtunik K, Reibaldi M, Avitabile T, Kocki T, Turski WA, Kaminska A, Grieb P, Zrenner E, Rejdak R,
Toro MD.

Front Physiol. 2019 Oct 1; 10:1254. doi: 10.3389/fphys.2019.01254.

IF: 3,201 PK: 100,00

Wkład własny: opracowanie badania, nadzór jako główny badacz, korekta manuskryptu.

Praca II.

MicroRNAs in the vitreous humor of patients with retinal detachment and a different grading of proliferative vitreoretinopathy: a pilot study.

Toro MD, Reibaldi M, Avitabile T, Bucolo C, Salomone S, Rejdak R, Nowomiejska K, Tripodi S, Posarelli C, Ragusa M, Barbagallo C.

Transl. Vis. Sci. Technol. 2020;9(6),23

IF: 2,399 PK: 100,00

Wkład własny: pisanie, kontrola, edycja manuskryptu, analiza, zbieranie danych, administrowanie projektu.

Praca III.

Vascular changes after vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment: optical coherence tomography angiography study.

Bonfiglio V, Ortisi E, Scollo D, Reibaldi M, Russo A, Pizzo A, Faro G, Macchi I, Fallico M, **Toro MD**, Rejdak R, Nowomiejska K, Toto L, Rinaldi M, Cillino S, Avitabile T, Longo A.

Acta Ophthalmol. 2019 Nov 26. doi: 10.1111/aos.14315.

IF: 3,153 PK: 140,00

Wkład własny: praca koncepcyjna, metodologia badania, opracowanie danych i końcowej wersji manuskryptu.

Praca IV.

Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Higher Relapse Frequency May Predict Poor Recovery after Optic Neuritis in MS Patients.

Chisari CG*, **Toro MD***, Cimino V, Rejdak R, Luca M, Rapisarda L, Avitabile T, Posarelli C, Rejdak K, Reibaldi M, Zappia M, Patti F.

J Clin Med. 2019 Nov 19;8(11). pii: E2022. doi: 10.3390/jcm8112022.

**równy wkład*

IF:5,688 PK: 140,00

Wkład własny: praca koncepcyjna, przeprowadzenia badania, metodologia, opracowanie manuskryptu, pisanie, edycja

Praca V.

Bilateral Acute Macular Neuroretinopathy in a Young Patient: Imaging and Visual Field during Two-Year-Follow-Up.

Porta A, Tripodi S, **Toro MD**, Rejdak R, Rejdak K, Zanzottera EC, Ferentini F.

Diagnostics (Basel). 2020 Apr 28;10(5). pii: E259. doi: 10.3390/diagnostics10050259.

IF: 2,489 PK: 70

Wkład własny: edycja i kontrola manuskryptu, nadzorowanie projektu.

Praca VI.

Coats' disease: characteristics, management, outcome, and scleral external drainage with anterior chamber maintainer for stage 3b disease.

Yousef YA, ElRimawi AH, Nazzal RM, Qaroot AF, AlAref AH, Mohammad M, Abureesh O, Rejdak R, Nowomiejska K, Avitabile T, **Toro MD***, **AlNawaiseh I***.

Medicine (Baltimore). 2020 Apr;99(16): e19623. doi: 10.1097/MD.00000000000019623.

**równy wkład*

IF: 1,870 PK: 70,00

Wkład własny: analiza danych, nadzorowanie projektu, opracowanie ostatecznej wersji manuskryptu.

Praca VII.

Preoperative, intraoperative and postoperative corticosteroid use as an adjunctive treatment for rhegmatogenous retinal detachment.

V. Bonfiglio; M. Reibaldi; I. Macchi; M. Fallico; C. Pizzo; C. Patanè; Andrea Russo; A. Longo; A. Pizzo; G. Cillino; S. Cillino; M. Vadalà; **MD. Toro**; M. Rinaldi; R. Rejdak; K. Nowomiejska; T. Avitabile; E. Ortisi.

J. Clin. Med. (ISSN 2077-0383) on 14 May 2020

IF: 5,688 PK: 140,00

Wkład własny: przeprowadzenie badania, opracowanie, kontrola, edycja manuskryptu.

Praca VIII.

Incidence and Risk Factors for Tractional Macular Detachment after Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agent Pretreatment before Vitrectomy for Complicated Proliferative Diabetic Retinopathy.

Russo A, Longo A, Avitabile T, Bonfiglio V, Fallico M, Boscia F, Furino C, Cillino S, **Toro M**, Rejdak R, Nowomiejska K, Reibaldi M.

J Clin Med. 2019 Nov 13;8(11). pii: E1960. doi: 10.3390/jcm8111960.

IF: 5,688 PK: 140,00

Wkład własny: opracowanie graficzne, pisanie manuskryptu.

Praca IX.

Comparative Safety of Bevacizumab, Ranibizumab, And Aflibercept For Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (Amd): A Systematic Review And Network Meta-Analysis Of Direct Comparative Studies.

A. Plyukhova; MV. Budzinskaya; KM. Starostin; R. Rejdak; C. Bucolo; M. Reibaldi; **MD Toro.**

J. Clin. Med. (ISSN 2077-0383) on 14 May 2020

IF: 5,688 PK: 140,00

Wkład własny: analiza i opracowanie danych, pisanie i opracowanie ostatecznej wersji manuskryptu, opracowanie graficzne.

Praca X.

Pain Following the Use of Anesthesia Formulation Among Individuals Undergoing Cataract Surgery: A Randomized Controlled Trial.

Toro MD, Nowakowska D, Brzozowska A, Reibaldi M, Avitabile T, Bucolo C, Murabito P, Chisari C, Nowomiejska K, Rejdak R.

Front Pharmacol. 2020 Apr 16; 11:440. doi: 10.3389/fphar.2020.00440.

IF: 3,845 PK: 100,00

Wkład własny: opracowanie pierwotnej wersji manuskryptu.

Praca XI.

Response to Wirostko et al. Re: "Cross-Linked Hyaluronic Acid as Tear Film Substitute" by Posarelli et al. (J Ocul Pharmacol Ther 2019;35(7):381-387).

Posarelli C, Passani A, Del Re M, Fogli S, **Toro MD**, Ferreras A, Figus M.

J Ocul Pharmacol Ther. 2020 May;36(4):206-207. doi: 10.1089/jop.2020.29067.res.

IF: 1,792 PK: 70,00

Wkład własny: opracowanie pierwotnej wersji manuskryptu, kontrola ostatecznej wersji manuskryptu.

Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

W ostatnich latach dokonał się ogromny postęp w diagnozowaniu oraz leczeniu schorzeń siatkówkowych. Wpływ na to miało pojawienie się nowych narzędzi badawczych obrazujących siatkówkę i nerw wzrokowy takich jak optyczna koherentna tomografia oraz laboratoryjnych: bardzo dokładnych metod pomiarowych umożliwiających analizę substancji w śladowych ilościach, kwasów nukleinowych i genów. Powstały bazy danych korelujące występowanie zaburzeń genetycznych z obrazem klinicznym. W terapii schorzeń siatkówkowych pojawiły się nowe leki powstałe w zaawansowanych procesach biotechnologicznych. Również w leczeniu chirurgicznym odnotowano ogromny postęp umożliwiający interwencję w szerokim spektrum zaburzeń, a dzięki zwiększonej dostępności, wcześniejszą interwencję.

Wciąż jednak wiele schorzeń pozostaje nieuleczalnych. Do tej grupy należy przede wszystkim zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, będące jedną z najczęstszych przyczyn nieuleczalnej ślepoty w krajach rozwiniętych oraz retinopatia cukrzycowa upośledzająca widzenie wśród pacjentów w wieku produkcyjnym. Również natura witreoretinopatii proliferacyjnej pozostaje nieznana, a stan ten wciąż zmniejsza skuteczność leczenia odwarstwienia siatkówki. Stosowane obecnie terapie skierowane przeciwko śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu naczyń oraz steroidowe, mimo bezspornej skuteczności, nie eliminują całkowicie procesu chorobowego, a z powodu nie do końca poznanego patomechanizmu, nie są leczeniem w pełni przyczynowym. Wymagana powtarzalność leczenia rodzi pytania o bezpieczeństwo i skuteczność schematów leczenia.

Zaburzenia neurodegeneracyjne ze względu na starzenie się społeczeństw znajdują się w centrum badań zarówno neurologicznych jak i okulistycznych. Złożony charakter tych procesów wciąż ukrywa wiele patomechanizmów. Mają one wiele cech wspólnych z zaburzeniami neurologicznymi jak i okulistycznymi. Stwarza to dużo możliwości do przenikania osiągnięć z różnych pól naukowych oraz badań interdyscyplinarnych.

Koncepcją naukową cyklu habilitacyjnego jest poszerzenie wiedzy z zaburzeń siatkówkowych oraz neurookulistycznych w oparciu o wybrane aspekty z zakresu patofizjologii, diagnostyki i terapii. Zaliczyć do nich można badania obserwacyjne oparte o metody obrazowania takie jak optyczna koherentna tomografia komputerowa w przypadkach witreoretinopatii proliferacyjnej, choroby Coasta,

zapalenia siatkówki i nerwu wzrokowego, po operacji odwarstwienia siatkówki oraz stwardnienia rozsianego (prace III, IV, V, VI). Inną grupę stanowią prace eksperymentalne badające korelacje zaburzeń ze zmianami biologicznymi na poziomie stężeń substancji chemicznych w tym mikroRNA zarówno w modelach zwierzęcych neurodegeneracji, ale również w wybranych stanach klinicznych (prace I, II). Kolejną grupą prac są artykuły badające bezpieczeństwo i skuteczność aktualnie stosowanych leków w różnych stanach i schematach terapeutycznych (prace VII, VIII, IX), bądź też nowych substancji (praca XI).

Praca I koncentruje się na zaburzeniach szlaku kynureninowego (KP) w odpowiedzi na uszkodzenie siatkówki i nerwu wzrokowego. Są to metabolity aminokwasu tryptofanu (TRP) wykazujące aktywność neurotoksyczną (np. 3-hydroksykynureniana; 3-HK) lub neuroprotekcyjną (np. kwas kynureninowy; KYNA). Wykazano zaburzenia aktywności enzymów szlaku kynureninowego przebiegu wielu schorzeń neurodegeneracyjnych. Celem prezentowanej pracy było wykazanie zmian stężenia wybranych metabolitów szlaku kynureninowego w modelu uszkodzenia komórek zwojowych oraz korelacja otrzymanych wyników z dostępnymi danymi na temat ekspresji genów kodujących te enzymy. Szczurom rasy Brown-Norway podano doszklitkowo *N*-metylo-D-aparginian (NMDA) lub wykonano częściowe zmiżdżenie nerwu wzrokowego. (PONC). Po 2 lub 7 dniach pobrano siatkówki i oznaczono przy pomocy wysokosprawnej chromatografii cieczowej stężenie wybranych metabolitów: kynureniny (KYN), TRP, KYNA, 3-HP. Otrzymane dane skorelowano z danymi na temat ekspresji genów enzymów szlaku kynureninowego uzyskanych z bazy danych GEO. Po 2 dniach od iniekcji NMDA stężenie TRP spadło, podczas gdy KYN i KYNA wzrosło. Po 7 dniach obserwowano spadek stężenia KYN i KYNA w porównaniu z 2 dniem oraz dalszy spadek stężenia TRP. Stężenie 3-HK było podwyższone po 2 i 7 dniach. Po procedurze PONC stężenie TRP i 3-HK, KYN w dniu 2 były podwyższone, natomiast KYN i KYNA obniżone. W siódmej dobie stężenia TRP, 3-HK i KYN były podwyższone, a KYNA obniżone. Obserwacje te korespondują z ekspresją genów kodujących odpowiednie enzymy po zmiżdżeniu i przecięciu nerwu wzrokowego: obniżenie ekspresji *KyatI* i *KyatIII* oraz wzrostu ekspresji *Kmo*.

Wyniki pracy I wykazały, że zaburzenia szlaku kynureninowego są zależne od mechanizmu uszkodzenia i ulegają zmianom w czasie. Są one szczególnie osobliwe w przypadku KYNA, którego stężenie wzrasta po uszkodzeniu, a następnie w późniejszym okresie spada, co znajduje odzwierciedlenie w ekspresji enzymów.

Praca I ukazuje szlak kynureninowy jako cel modulacji dla potencjalnych terapii neuroprotekcyjnych, mogących zmniejszać stężenie metabolitów neurotoksycznych i faworyzowanie neuroprotekcyjnego KYNA. Dodatkowo wykazano użyteczność baz danych ekspresji genów jako pomocnego narzędzia wspierającego i weryfikującego uzyskane wyniki w badaniach biochemicznych.

Praca II porusza problem witreoretinopatii proliferacyjnej (PVR). Jest to stan o złożonej etiologii charakteryzujący się zaburzeniami prowadzącymi do odwarstwienia siatkówki. Częstość występowania PVR w przypadku pierwotnego odwarstwienia siatkówki waha się od 5,1% do 11,7%. Uważa się, że jest ona główną przyczyną niepowodzenia chirurgii odwarstwienia siatkówki, odpowiedzialną za 75% ponownych odwarstwień. Stan ten charakteryzuje się przed-, śród- lub podsiatkówkowym włóknieniem również na tylnej powierzchni ciała szklistego, doprowadzając do trakcji siatkówki, jej zmarszczeń oraz odwarstwienia najczęściej 6-8 tygodni po operacji. Typowo nawrotowe odwarstwienie siatkówki z PVR wiąże się z koniecznością ponownej operacji i słabym wynikiem widzenia. Chociaż patofizjologia PVR nie jest do końca wyjaśniona, uważa się, że udział w niej bierze transmisja nabłonkowo-mezenchymalna (EMT) komórek nabłonka barwnikowego siatkówki oraz odpowiedź zapalna. Do tej pory nie udało się opracować terapii zapobiegającej rozwojowi PVR.

MikroRNA (miRNA) są niewielkimi, niekodującymi fragmentami RNA, hamującymi ekspresję genów we wszystkich rodzajach komórek. Odgrywają one kluczową rolę regulacyjną wielu szlaków biologicznych. Wykazano zaburzenia ekspresji miRNA zarówno w przestrzeni zewnątrz jak i wewnątrzkomórkowej w takich schorzeniach jak nowotwory, zaburzenia sercowo-naczyniowe oraz neurologiczne. Udowodniono możliwość indukcji lub supresji EMT przy pomocy miRNA oraz zaburzoną ekspresję miRNA w komórkach RPE podlegających EMT oraz wpływu na ich migrację.

Do tej pory powstały bardzo nieliczne prace badające role miRNA oraz ich ekspresje w ciele szklistym chorych z pierwotnym odwarstwieniem siatkówki. W pracy II, będącej prospektywnym badaniem, analizowano ekspresję 754 miRNA w ciele szklistym chorych z różnym stopniem zaawansowania PVR operowanych z powodu pierwotnego odwarstwienia siatkówki. RNA w pobranych próbkach ciała szklistego poddano analizie mikromacierzy na małą skalę Taq Man. Przebadano 15 pacjentów z odwarstwieniem siatkówki (po 3 z PVR w stopniu A, B, C i D oraz 3 bez PVR). Wykazano wzrost ekspresji miR-143-3p, miR-224-5p, miR-361-5p, miR-452-5p, miR-486-3p, and miR- 891a-5p korelujący pozytywnie wraz ze wzrostem zaawansowania PVR.

Analiza ontologii genów wykazała na podstawie wcześniejszych badań, że biorą one udział w procesach związanych z tworzeniem PVR. Przedstawione badanie wykazuje po raz pierwszy, że zaburzenia miRNA mogą być uznane za biomarker związany z rozwojem PVR i gorszym rokowaniem.

Praca III opisuje zaburzenia naczyniowe siatkówkowe związane z odwarstwieniem siatkówki. Zmiany naczyniowe uznawane są w dużej grupie patologii siatkówkowych za pierwotną przyczynę zaburzeń neuronalnych.

Witrektomia przez część płaską ciała rzęskowego (PPV) z tamponadą gazem jest leczeniem pierwotnego, przedarciowego odwarstwienia siatkówki o udowodnionej, wysokiej skuteczności. Jednak duża grupa pacjentów zwłaszcza z odwarstwowaną plamką zgłasza zaburzenia widzenia barw, metamorfopsji i ograniczoną poprawę ostrości wzroku mimo anatomicznego sukcesu operacji: braku zaburzeń segmentów wewnętrznych/zewnętrznych fotoreceptorów, błony granicznej zewnętrznej w badaniu OCT. Sugeruje to obecność mikrostrukturalnych uszkodzeń, nie dających się wykryć obecnymi metodami.

Angiografia optycznej koherentnej tomografii (OCTA) jest nową, nieinwazyjną metodą obrazowania naczyń umożliwiającą mierzenie dołkowej strefy beznaczyniowej (foveal avascular zone – FAZ) w sposób ilościowy oraz obrazowanie jej mikrokrążenia z podziałem na spłoty naczyniowe głęboki i powierzchniowy. Wykazano, że po odwarstwieniu siatkówki obejmującemu plamkę (macula-off) FAZ jest większe niż w nieobejmującym plamki (macula-on) oraz w zdrowych oczach. Słabe wyniki funkcjonalne po operacji odwarstwienia siatkówki, mimo dobrego efektu anatomicznego tłumaczone są zaburzeniami niedokrwiennymi siatkówki neurosensorycznej oraz zwiększonym poziomem mediatorów zapalnych.

Praca III analizuje angiogramy OCTA obszar FAZ, gęstość naczyń powierzchniowych oraz głębokich w oczach po odwarstwieniu macula off bądź macula-on, leczonych skutecznie przy pomocy witrektomii. Uzyskane wartości porównano z okiem zdrowym. Dodatkowo oceniono zależność tych parametrów z ostrością wzroku i grubością siatkówki. Wykazano korelację tych parametrów z wynikiem funkcjonalnym. Oczy z odwarstwieniem siatkówki wykazały spadek gęstości naczyń, co miało wpływ na ostateczną ostrość wzroku.

Praca III wykazała, że badanie gęstości naczyń metodą OCTA ma wartość prognostyczną dla ostatecznego efektu funkcjonalnego po odwarstwieniu siatkówki.

Praca IV koncentruje się na uszkodzeniu neuronów, będącym główną cechą poważnych zaburzeń neurologicznych takich jak stwardnienie rozsiane (SM). Uchwycenie dynamiki procesu destrukcji aksonów jest pomocne jako wskaźnik aktywności zmian, jak również skuteczności leczenia oraz prognostyczny, również w ośrodkowym układzie nerwowym.

Zapalenie nerwu wzrokowego (ON) jest jedną z najczęstszych manifestacji SM, połączoną ze zmianami zapalnymi i neurodegeneracyjnymi całej drogi wzrokowej od siatkówki aż po korę wzrokową. Podczas ON ostry stan zapalny obejmuje aksony w odcinku pozagałkowym, ale szerząc się wstecznie może obejmować również warstwę komórek zwojowych siatkówki (RCL). Wsteczne uszkodzenie komórek zwojowych siatkówki u pacjentów z SM skutkuje zanikiem tarczy nerwu wzrokowego oraz ścieńczeniem około tarczowej warstwy włókien nerwowych (RNFL), co potwierdziły badania patomorfologiczne i obrazowe.

Uszkodzenie odcinka pozagałkowego nerwu wzrokowego może przebiegać bez żadnych uchwytnych zmian w obszarze tarczy. Z kolei proces zapalny toczący się w pobliżu blaszki sitowej może objawiać się w postaci zapalenia tarczy z jej obrzękiem, zatarciem granic i przekrwieniem.

OCT jest nieinwazyjnym badaniem obrazującym struktury siatkówki oraz część niezmiennizowaną włókien tarczy nerwu wzrokowego. Technika ta umożliwia obrazowanie w sposób powtarzalny zaburzeń neuroaksonalnych zapalenia nerwu wzrokowego. Otwiera ona również perspektywy na opracowanie markerów morfologicznych pozwalających na śledzenie stanu klinicznego i planowanie leczenia.

Analiza morfologii, refleksyjności, grubości oraz objętości pozwala na korelowanie uszkodzenia siatkówkowego z procesem demielinizacyjnym ostrej fazy choroby i śledzenie jej postępu. Analiza demielinizacji nerwu wzrokowego jest użytecznym modelem badania zmian zapalnych typowych dla MS toczących się w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Metodologią pracy IV była analiza warstw siatkówki w ostrej fazie ON oraz po 6 miesiącach. Analizie poddano 90 pacjentów z ostrym zapaleniem nerwu wzrokowego w przebiegu SM. Wykazano w pierwszej fazie obrzęk RNFL, po pół roku ścięczenie RNFL oraz GCL. Analiza regresji wykazała, że obrzęk RNFL oraz ilość nawrotów korelują z ciężkością przebiegu choroby. Wykazano, że ocena w przebiegu ON przy pomocy badania OCT warstwy RNFL ma wartość rokowniczą. Rutynowa ocena OCT pacjentów z SM umożliwia identyfikację pacjentów z ciężkim rokowaniem i może przyczynić się do podjęcia decyzji o agresywniejszej terapii.

Praca V opisuje przypadek ostrej neuroretinopatii plamkowej (acute macular neuroretinopathy: AMN), która przyjęła różny przebieg w obu oczach tego samego pacjenta.

Etiologia AMN nie jest do końca poznana. Postuluje się wiele mechanizmów w nią zaangażowanych. Po raz pierwszy została opisana przez Bosa i Deutmana w 1975 roku. Najczęściej występuje u młodych kobiet rasy kaukaskiej. Często koreluje z używaniem leków antykoncepcyjnych. Jednak rozpoznano ją również w przypadkach takich jak: wstrząs, uraz, rzucawka, użycie adrenaliny, kokainy, sympatykomimetyków, hipowolemia, wysoka gorączka, toczeń układowy. Typowymi objawami są fotopsja, centralny lub para centralny mroczek w obu oczach pojawiający się nagle. Bywa, że objawy te poprzedzone są infekcją wirusową. Diagnostyka jest trudna ze względu na prawidłowy obraz dna oraz brak zmian w angiografii fluoresceinowej (FA). Ostatnio odkryto przy pomocy OCTA oznaki niedokrwienia w obrębie głębokiego spłotu naczyniowego siatkówki. Wykazano, że zmiany w przebiegu AMN przybierają kształt okrągłych obszarów hypoperfuzji, prowadząc do zaniku warstwy jądrazastej zewnętrznej, w przeciwieństwie do ostrej środkowej paracentralnej makulopatii (paracentral acute middle maculopathy -PAMM), w której dochodzi do zajęcia warstw wewnętrznych. W przebiegu AMN zmiany lokalizują się w obrębie warstw spłotowatej zewnętrznej (OPL) oraz jądrazastej zewnętrznej (ONL) prowadząc do zmian w obrębie plamki.

W opisywanym przypadku 22 letniej kobiety z zajęciem obu oczu bez czynników ryzyka oraz chorób towarzyszących obserwacja prowadzona była przez 2 lata. Zmiany dokumentowano przy pomocy pola widzenia, angiografii fluoresceinowej (FA), indocjaninowej (ICG), zdjęć w podczerwieni oraz OCT. Zmiany w obrębie siatkówki zewnętrznej w badaniach perymetrii, ICG oraz OCT były niesymetryczne i pozostawały widoczne przez cały okres obserwacji w oku lewym, znikły zaś w oku prawym. Niesymetryczny przebieg sugeruje złożoną etiologię. Rozważane jest podłoże immunologiczne zmian niedokrwienych bądź bezpośredni wpływ wirusów. Konieczne są dalsze badania dla pełnego zrozumienia etiologii tego schorzenia. Badanie OCT wykazało dużą przydatność w diagnostyce obrazowej tego schorzenia.

Praca VI opisuje problemy diagnostyczne i związane z chorobą Coatsa oraz opcje terapeutyczne w tym drenaż przez twardówkowy z zastosowaniem wpustu przednio komorowego.

Choroba Coatsa jest idiopatyczną teleangiektazją siatkówkową z obecnością śród lub podsiatkówkowego wysięku, mogącego prowadzić do wysiękowego odwarstwienia siatkówki (RD) bez obecności trakcji witreo-retinalnych. Jest to schorzenie rzadkie, postępujące, najczęściej jednostronne, spotykane u młodych osób płci męskiej. Schorzenie to zostało opisane po raz pierwszy przez George'a Coatsa w 1908 roku, jednak w jego serii przypadków znajdowały się również osoby z zespołem Von Hippel –Lindau. W roku 1956 Reese opracował dokładną definicję choroby. Najczęściej chorzy zgłaszają się z zaburzeniami widzenia, zezem lub leukokorią, rzadziej z bólem oka, heterochromią, oczopląsem. Bywa również rozpoznawana we wczesnych stadiach bezobjawowych podczas rutynowych kontroli okulistycznych. We wczesnych stadiach choroby możliwe jest doprowadzenie do absorpcji wysięku, bardziej zaawansowane stadia prowadzą do całkowitego odwarstwienia siatkówki, jaskry neowaskularnej, a nawet wymagają enukleacji. Opisano różne sposoby terapii choroby Coatsa: witrektomię przez pars plana (PPV), krioterapię, fotokoagulację laserową, iniekcje steroidów bądź substancji antyVEGF. Klasyfikacja Shieldsa choroby Coatsa wyróżnia stadia: teleangiektazje siatkówkowe (stadium 1), teleangiektazje z wysiękiem pozadołkowym lub dołkowym (stadium 2a i 2b), prawie całkowite i całkowite surowicze odwarstwienie siatkówki (stadium 3a i 3b), jaskrę wtórną (stadium 4) oraz zaawansowane stadium końcowe (stadium 5). Dla choroby w stadium 3b nie istnieje zunifikowany schemat leczenia; można zastosować PPV z tamponadą olejem silikonowym lub drenaż przez twardówkę. Sama witrektomia ze względu na progresywny charakter choroby i obecność nieprawidłowych naczyń w długiej perspektywie czasowej nie jest leczeniem skutecznym. Z kolei sam drenaż przez twardówkowy może prowadzić do hipotonii i dodatkowych powikłań.

Praca V analizuje serię 25 przypadków choroby Coatsa we wszystkich stadiach. Zastosowane leczenie obejmowało krioterapię, fotokoagulację, iniekcje antyVEGF, iniekcje steroidów oraz w stadium 3b drenaż przez twardówkowy z zastosowaniem wpustu przednio komorowego. We wszystkich

przypadkach drenażu uzyskano pełne przyłożenie siatkówki utrzymujące się przez 6 miesięczny okres obserwacji. Wydaje się, że w chorobie Coatsa zindywidualizowane leczenie zależne od stopnia zaawansowania z częstymi kontrolami okulistycznymi jest najlepszym rozwiązaniem w terapii. Drenaż naczyniówki z zastosowaniem wpustu przednio komorowego jest leczeniem bezpiecznym oraz efektywnym w stadium 3b choroby.

Praca VII porusza zagadnienie zastosowania kortykosteroidów (CCS) w leczeniu przedarciowego odwarstwienia siatkówki (RRD). Jest to schorzenie występujące z częstością 1/10000 na rok, mogące skutkować poważnymi zaburzeniami widzenia. Jedynym możliwym sposobem leczenia jest leczenie zabiegowe. W ostatnich latach nastąpił znaczny rozwój technik i instrumentarium, którego skutkiem jest bardzo wysoki wskaźnik sukcesu pierwotnej operacji, osiągający według różnych badań ok. 95%. Niestety, nawet po osiągnięciu sukcesu anatomicznego, obserwuje się w okresie pooperacyjnym degenerację fotoreceptorów oraz zaburzenia takie jak witreoretinopatia proliferacyjna (PVR), będąca skutkiem procesu zapalnego, mogąca doprowadzić do ponownego odwarstwienia siatkówki. Istnieje bogata literatura poruszająca problem aktywacji procesu zapalnego przez RRD, a zwłaszcza gdy jest ono połączone z odłączeniem naczyniówki. Również sam zabieg chirurgiczny zarówno witrektomia jak i metody wgłobieniowe indukują proces zapalny, co potwierdzają badania tyndalometryczne, wykazujące wzrost odczynu zapalnego w komorze przedniej w okresie pooperacyjnym, z najwyższymi wartościami w siódmym dniu.

Kortykosteroidy poprzez łączenie się z receptorami wewnątrzkomórkowymi i regulacji syntezy cytokin mają zdolność modulacji odpowiedzi zapalnej. W ostatnich latach stosowano CCS podczas operacji wgłobieniowych oraz PPV w celu zmniejszenia pooperacyjnego stanu zapalnego, występowania PVR i poprawy rokowania i rehabilitacji wzrokowej. Badania oceniały skuteczność stosowania tych leków aplikowanych przed, w trakcie i po operacji w różnych postaciach: kroplowej, pod pochewką Tenona, doszklistkowej i ogólnej, jednak nie udało się ustalić najskuteczniejszego schematu postępowania z jak najmniejszą ilością działań ubocznych. Badanie eksperymentalne Ando i wsp. wykazało, że podanie 1 mg triamcinolonu doszklistkowo zmniejsza przepuszczalność bariery krew-siatkówka, częstość trakcyjnego odwarstwienia siatkówki oraz rozwoju PVR. Bali i wsp. wykazał w prospektywnym randomizowanym badaniu, że podanie podspojówkowe deksametazonu istotnie zmniejsza odczyn zapalny w komorze przedniej po operacji wgłobieniowej RRD. Wykazano również, że stężenie deksametazonu w płynie podsiatkówkowym osiąga wyższe stężenie niż w przypadku iniekcji okołogałkowej lub podawania ogólnego. Shen i wsp. oraz Kovacs i wsp. w pracach teoretycznych udowodnili, że triamcinolon po iniekcji podtenonowej osiąga stężenie skuteczne w przestrzeni nadnaczyniówkowej oraz w ciele szklistym, natomiast stężenie w surowicy jest minimalne i nie wpływa na metabolizm. Inni autorzy podkreślają znacznie wyższe stężenie triamcinolonu po iniekcji doszklistkowej niż podtenonowej. Kortykosteroidy podawane ogólnie i miejscowo mogą wykazywać działania niepożądane. Podawane ogólnie mogą przyczynić się do rozwoju infekcji,

osteoporozy, zespołu Cushinga, zaburzeń snu, depresji, nadciśnienia tętniczego, podwyższonego stężenia glukozy, co ma szczególne znaczenie u pacjentów z cukrzycą. Do powikłań ocznych po aplikacji doustnej, dożylniej, kroplowej oraz iniekcji (podspojówkowych, podtenonowych, około gałkowych) należy przede wszystkim jaskra i zaćma. Powikłania te występują zależnie od dawki po przekroczeniu 7,5 mg/dzień. Ryzyko zaćmy występuje zwłaszcza po podaniu doszklistkowym oraz podtenonowym triamcinolonu (odpowiednio 15-20% i 2,1%). Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego występuje w 18% do 36% populacji po aplikacji kroplowej. W 5-6% populacji mogą one doprowadzić do wystąpienia uszkodzeń, choć w populacji z jaskrą jest to już od 46% do 92%. Wtórne nadciśnienie oczne odnotowano po podtenonowej i doszklistkowej iniekcji triamcinolonu odpowiednio w 4,7% oraz w 40%, a po implancie deksametazonowym w 13%.

Celem pracy VII było omówienie systemowe literatury na temat stosowania różnych sposobów terapii (przed, około i pooperacyjnego) w oparciu o CCS w połączeniu z leczeniem chirurgicznym (PPV i wgłobieniowym) przedarciowego odwarstwienia siatkówki. Określenie ich bezpieczeństwa i skuteczności w poprawie wyników anatomicznych i funkcjonalnych oraz zmniejszaniu ilości powikłań. Z przedstawionych prac wynika, że stosowanie przedoperacyjne kortykosteroidów w przypadku przedarciowego odwarstwienia siatkówki z towarzyszącym odłączeniem naczyniówki zmniejsza wysokość odłączenia naczyniówki. Nie ma natomiast consensusu do stosowania kortykosteroidów śród- lub pooperacyjnie w celu zapobiegania powikłaniom operacji, chociaż badanie randomizowane na ponad 200 oczach sugeruje, że stosowanie doustne prednizolonu zmniejsza częstość występowania PVR w stopniu B.

Praca VIII koncentruje się na jednym z cięższych powikłań retinopatii cukrzycowej (DR), jakim jest trakcyjne odwarstwienie siatkówki. W krajach rozwiniętych retinopatia cukrzycowa jest główną przyczyną utraty widzenia w populacji ludzi w wieku produktywnym. Według niektórych źródeł częstość jej rozwoju we Włoszech wynosi od 34% do 59% podczas 4 lat trwania cukrzycy, zależnie od jej ciężkości oraz wieku pacjenta. Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (PDR) jest najcięższą postacią DR. Charakteryzuje się ona rozwojem neowaskularyzacji siatkówkowej, prowadzącej do powstawania wysięków, krwotoków oraz rozwoju tkanki włóknisto-naczyniowej w obrębie przestrzeni między siatkówką i ciałem szklistym. W nieleczonych oczach zwłóknienie i neowaskularyzacja prowadzą do trakcyjnego odwarstwienia siatkówki (TRD) i utraty wzroku. Złotym standardem leczenia tego stanu jest witrektomia przez pars plana (PPV). Występowanie śródoperacyjnego krwawienia podczas dysekcji tkanki neowaskularnej może pogorszyć wynik zarówno anatomiczny jak i funkcjonalny operacji. Utrzymujące się krwawienie śródoperacyjne wydłuża również czas operacji i zwiększa ilość powikłań śródoperacyjnych. Elementem patogenezy PRD jest angiogeneza. Śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń (VEGF) jest kluczowym czynnikiem

odpowiedzialnym za wzrost przepuszczalności naczyń, powstawanie obrzęku plamki, neowaskularyzacji w przebiegu PDR. Podawanie doszklistkowe substancji blokujących VEGF (anty-VEGF) jest powszechnie używane jako uzupełnienie witrektomii w celu poprawy wyniku operacji poprzez zmniejszenie występowania krwawienia śród- i pooperacyjnego oraz ułatwienia delaminacji błon włóknisto-naczyniowych. Iniekcje doszklistkowe anty-VEGF zmniejszają przez to ilość przedarcia siatkówki, konieczność użycia endodiatermii, skracają czas operacji i krwotoków śródoperacyjnych przez co poprawiają rokowanie co do widzenia. Z drugiej jednak strony podanie tych substancji może nasilić krótko po iniekcji włóknienie i przyczynić się do wystąpienia TRD. Zaobserwowano po podaniu bevacizumabu promocję włóknienia w cukrzycowych proliferacyjnych błonach włóknisto-naczyniowych. Celem pracy VIII było zbadanie wyników, czynników ryzyka występowania powikłań po podaniu okołoperacyjnym doszklistkowo anty-VEGF u pacjentów zoperowanych z powodu powikłań retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej. Dane uzyskano z elektronicznych rejestrów czterech oddziałów okulistycznych leczonych od stycznia 2012 do grudnia 2018. Przeanalizowano dane 1011 pacjentów. Kryteria włączenia do badania spełniło 608 pacjentów. Wszyscy pacjenci mieli wykonane badanie OCT 5 dni przed iniekcją oraz w dniu operacji. Opracowanie statystyczne regresji logistycznej wykazało, że istotnym czynnikiem ryzyka trakcyjnego odwarstwienia plamki jest czasokres pomiędzy iniekcją a operacją, obecność krwotoku w ciele szklistym oraz wiek.

Wykryte czynniki ryzyka trakcyjnego odwarstwienia siatkówki pozwoliły na opracowanie drzewka decyzyjnego. Najsilniejszym czynnikiem ryzyka jest okres między iniekcją a witrektomią: jest ono bardzo niskie do 6 dnia. Znacząco wzrasta między dniem 6 a 10, doprowadzając do odwarstwienia plamki u 12% pacjentów, a po 10 dniu osiągając wartość 50%. Dzieje się tak zwłaszcza u ludzi młodych – wiek okazał się być drugim silnym czynnikiem ryzyka oraz przy współistnieniu krwotoku w ciele szklistym. Dlatego iniekcja powinna być wykonywana do 10 dni przed zabiegiem, a w przypadku współistnienia krwotoku do 6 dni.

Tematyka **pracy IX** porusza problem bezpieczeństwa i skuteczności terapii zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD), będącego najczęstszą przyczyną nieodwracalnych zaburzeń widzenia u pacjentów powyżej 60 roku życia w krajach rozwiniętych. Można ją podzielić na dwie postaci – zanikową („suchą”) charakteryzującą się wolną progresją, zaburzeniami i zanikiem nabłonka barwnikowego siatkówki i zwyrodnieniem siatkówki. Z kolei forma neowaskularna („wysiękowa”) (nAMD), jest rzadsza ale odpowiada za 90% przypadków ślepoty powodowanej przez AMD. Jej elementem patofizjologii jest powstawanie nowych naczyń korelujące z podwyższonym poziomem VEGF. Z kolei podawanie substancji blokujących VEGF, hamując neowaskularyzację, chroni przed utratą widzenia. Stosowanie tych substancji wykazało dużą skuteczność w porównaniu z placebo i stało się standardem terapeutycznym leczenia neowaskularnej formy AMD, dając 90% szans na stabilizację lub poprawę widzenia w okresie 2 lat. Obecnie w praktyce klinicznej dostępne są trzy główne leki: ranibizumab (RBZ), aflibercept (AFB) i bevacizumab (BVZ), który stosowany jest poza

wskazaniami rejestracyjnymi. Mimo, że ich działanie farmakologiczne skierowane jest przeciwko jednej substancji, to różnią się one budową, a przez to mechanizmem działania oraz farmakokinetyką, co może mieć wpływ na bezpieczeństwo stosowania i stosunek ryzyka do korzyści. Kolejnym czynnikiem różnicującym jest również cena: BVZ jest około 40 krotnie tańszy niż AFB lub RBZ (odpowiednio 50, 1800 i 2000 USD według www.aaio.org). Dodatkowo, użycie leku poza wskazaniami rejestracyjnymi należy do decyzji lekarza, chyba, że istnieją dodatkowe krajowe regulacje prawne. Dlatego też decyzja o stosowaniu BVZ jest podejmowana głównie na podstawie analizy kosztów, a nie korzyści klinicznych.

Skuteczność tych leków analizowana była w ramach wielu badań klinicznych oraz meta analiz porównujących je z iniekcjami pozorowanymi. Nie wykazano między nimi różnic w osiągniętych wynikach ostrości wzroku w terapii nAMD oraz zakrzepu żyły środkowej siatkówki (RVO), ale w przypadku AFB do osiągnięcia tego samego efektu klinicznego wymagana była mniejsza ilość iniekcji. W przypadku nAMD terapia AFB i RBZ wykazała podobną skuteczność uzyskania ostrości wzroku i grubości siatkówki (CMT), ale w ciągu 2 lat wymaganych było o 5 iniekcji mniej AFB. Podobną skuteczność w ostrości wzroku wykazują BVZ i RBZ. Jedyna różnica odnotowana została w CMT, która była mniejsza w wyniku leczenia RBZ. W przypadku terapii CVO nie wykazano różnic skuteczności leczenia, jednakże większe powinowactwo i zdolność łączenia się AFB z VEGF pozwalała na utrzymanie dłuższych przerw między iniekcjami: było ich o 22%-24% mniej w porównaniu z RBZ. W cukrzycowym obrzęku plamki (CME) leki anti-VEGF udowodniły również swoją skuteczność w poprawie widzenia. Jednak badania potwierdziły przewagę AFB nad RBZ i BVZ w osiągnięciu ostrości wzroku lepszej o co najmniej 3 rzędy oraz w redukcji CMT. Ze względu na ograniczoną długość badań klinicznych CME, nie udało się określić różnic w skuteczności i przewagi jednego leku nad innymi w długim okresie obserwacji.

Istnieją meta analizy porównujące bezpieczeństwo i skuteczność tych leków w poprawie widzenia i jakości życia. Nie wykazały one różnic w bezpieczeństwie, choć ich autorzy twierdzili, że ich oceny są nieprecyzyjne w odniesieniu do zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmierci. Nie koncentrowały się one również na dokładnej analizie powikłań ocznych oraz porównywały wyniki poszczególnych leków do różnych kontroli, biorąc pod uwagę nie tylko bezpośrednie porównania.

Praca IX jest meta analizą koncentrującą się na ogólnych i okulistycznych działaniach niepożądanych trzech leków, biorących pod uwagę badania z ilością powyżej 50 uczestników, trwających co najmniej rok i porównujących bezpośrednio leki ze sobą (*head-to-head*). Szczególną uwagę poświęcono powikłaniom: przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki oraz zanikowi geograficznemu, które są wysoce interesujące z klinicznego i naukowego punktu widzenia. W celu uniknięcia zafałszowań, zatarcia obrazu i zakłóceń statystycznych skoncentrowano się na bezpośrednim porównaniu leków między sobą.

Opierając się na bezpośrednich porównaniach randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych RBZ, AFB i BVZ, wydaje się, że RBZ charakteryzuje się mniejszą ilością działań niepożądanych ogólnoustrojowych, ale dostępne badania mają ograniczoną moc, żeby stwierdzenie to miało istotność statystyczną. Nie wykazano żadnych istotnych różnic w ilości ocznych działań niepożądanych. Wszystkie z dostępnych badań miały za małą moc, żeby wykazać różnice w występowaniu powikłań ocznych, zwłaszcza rzadko występujących. Dlatego w celu określenia profilu bezpieczeństwa leków antiVEGF powinno się przeprowadzić badania danych w dużej skali przez dłuższy okres czasu.

Praca X porównuje działanie znieczulenia kroplowego i dokomorowego podczas operacji zaćmy. Od lat dziewięćdziesiątych XX wieku nastąpił rozwój operacji zaćmy; wprowadzono technikę fakoemulsyfikacji, zwijalne wewnątrzgałkowe soczewki, zmniejszeniu uległy cięcia operacyjne rogówki. Operacja zaćmy nie wymaga już zachowania akinezji, przez to możliwe jest zastosowanie mniej inwazyjnych metod znieczulenia. W poprzedniej dekadzie popularne były metody znieczulenia około gałkowe, pozagałkowe i pod torebkę Tenona. Podczas stosowania tych technik możliwe było wystąpienie potencjalnych powikłań. Obecnie stosuje się głównie znieczulenie kroplowe i dokomorowe. Do znieczulenia rogówki i spojówki używa się najczęściej kropli bazujących na estrach takich jak oksybuprokaina i ametokaina oraz amidach, takie jak lidokaina. Dokomorowa anestezja używana jest dodatkowo do znieczulania kroplowego w celu wzmocnienia jej działania. Najczęstszą substancją stosowaną dokomorowo jest pozbawiona konserwantów lidokaina w różnych stężeniach: 0,5%, 0,75% oraz 1%. Lidokaina została odkryta w 1946 roku i znajduje się na liście podstawowych leków Światowej Organizacji Zdrowia. Może być ona stosowana dożylnie, podskórnie, doustnie i w postaci kropli. Zalecenia NICE (National Institute for Health and Care Excellence) dotyczące operacji zaćmy u dorosłych z roku 2017 dopuszczają znieczulenie dokomorowe. Leki dokomorowe bazują na 1.5% fenylefrynie samej lub w kombinacji z 0,1% cyklopentolatem. Do tej pory w powszechnym użytku była stosowana poza wskazaniemi rejestracyjnymi mieszanina 1% lidokainy (anestetyk) oraz 0,025% adrenaliny (mydriatyk). Lek Mydrane™ (Laboratoires Théa, Clermont- Ferrand, Francja) jest pozbawioną konserwantów mieszaniną przeznaczoną do użytku dokomorowego, w której skład wchodzi 0.02% tropicamid/0.31% fenylefryna i 1% lidokaina. Jest to bezpieczna kombinacja anestetyku i mydriatyków.

Wzrokowo-analogowa skala bólu (VAS) oraz Krótki Inwentarz Bólu (BPI) są narzędziami do oceny bólu. VAS była już w przeszłości używana do oceny skuteczności leków analgetycznych dokomorowych. BPI umożliwia ocenę ciężkości bólu oraz ocenę, w jakim stopniu dolegliwości zaburzają inne odczucia i funkcje. Choć skala ta wprowadzona była do oceny bólu nowotworowego, to znajduje ona również zastosowanie w szeregu innych stanów klinicznych.

Dotychczas powstałe prace porównujące znieczulenia w chirurgii zaćmy brały pod uwagę: tylko formuły pozarejestracyjne, różne substancje podawane kroplowo oraz pojedyncze narzędzia

psychometryczne, lub skupiały się tylko na dodatkowej analgezji pooperacyjnej lub miały ograniczoną wielkość próby. Nie opracowano wcześniej badania porównującego Mydrane z innymi lekami podawanymi dokomorowo.

Celem Pracy X – randomizowanego prospektywnego badania klinicznego było porównanie natężenia bólu mierzonego przy pomocy VAS i BPI u pacjentów poddawanych fakoemulsyfikacji zaćmy przy zastosowaniu dwóch rodzajów znieczulenia dokomorowego: 1% lidokainy z 0,025% adrenaliną oraz Mydrane™. Nie wykazano różnic w odczuciach bólu pomiędzy grupami podczas operacji, przez 24 godziny po operacji, różnic we wpływie na nastrój, kontakty społeczne, sen oraz radość z życia. Nie zaobserwowano różnic zależnych od grupy wiekowej, płci, lateralizacji, współistniejących chorób okulistycznych, obecności powikłań pooperacyjnych.

Podsumowując Praca X wykazała, że Mydrane™ jest tak samo efektywne w redukcji bólu jak dotychczasowo stosowane dokomorowo poza wskazaniami rejestracyjnymi leki podczas operacji zaćmy przy znieczuleniu kroplowym. Zapewniają komfort i współpracę ze strony pacjenta. Choć przy operacji zaćmy dokomorowo używanych jest wiele substancji, to tylko Mydrane™ ma odpowiednią rejestrację Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA).

Praca XI jest odpowiedzią na list Wirostko i in. podkreślającą znaczenie tiolowanego kwasu karboksymetylohialuronowego (CMHAS), występującego jako „opatrunek dla oka” (Ocular Bandage Gel - OBG), nie tylko jako substytut filmu łzowego, ale także w ochronie powierzchni oka i przyspieszaniu gojenia się ran rogówki. Celem odpowiedzi było przede wszystkim wyjaśnienie struktury usieciowanego kwasu hialuronowego (HA) i jego zastosowania jako substytutu filmu łzowego w chorobie suchego oka; na podstawie swoich właściwości fizycznych cząsteczka ta wykazuje większą stabilność i lepszą odporność na powierzchni oka. Zatem potencjalna rola usieciowanego HA w naprawie uszkodzonej powierzchni oka jest niewątpliwa.

Rola HA w procesie gojenia się ran wydaje się być powiązana z 2 mechanizmami: pierwszy obserwowany w krótkim okresie (15 godzin), jest związany ze zwiększoną proliferacją komórek rogówki, drugi obserwowany w dłuższym okresie (12–16 dni), obejmuje migrację komórek. Wpływ HA na proliferację komórek nabłonkowych jest podobny do naskórkowego czynnika wzrostu i przewyższa działanie fibronektyny. Ponadto HA jest ligandem powierzchniowej molekuly adhezji komórek (CD44) znajdującej się na komórkach nabłonka ludzkiej rogówki. Podczas procesów gojenia się ran interakcja między CD44 na komórkach a HA może ułatwić szybką migrację komórek, a w konsekwencji szybkie zamknięcie rany.

Usieciowany HA, poprzez tworzenie wiązań kowalencyjnych między łańcuchami cząsteczki, wytwarza trójwymiarową sieć o większej wiskoelastyczności, a w konsekwencji lepszej odporności na degradację w warunkach stresowych, takich jak procesy gojenia się ran. Inną istotną właściwością

związaną z procesami gojenia usieciowanych cząsteczek jest wykazanie wyższej odporności na degradację enzymatyczną. Dlatego zdolność żelu do stawiania się opatrunkiem dla oka (OBG) i przyspieszenia ponownego nabłonkowania rogówki po fotorefrakcyjnej keratektomii potwierdza rolę CMHA-S nie tylko w chorobie suchego oka, ale także po urazie lub operacji. Lepkość żelu można modulować za pomocą procesów sieciowania; ta funkcja ma podstawowe znaczenie dla zastosowania u ludzi, gdyż niewyraźne widzenie wynikające z nadmiernej lepkości jest częstą skargą pacjentów cierpiących na suche oko i stosujących krople do oczu w postaci żelu.

Podsumowując, wstępne doniesienia o stosowaniu usieciowanego HA u ludzi, zarówno jako dodatku do łez, jak i do leczenia ran oka, są zachęcające pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Wskazane są dalsze badania kliniczne potwierdzające początkowe, obiecujące wyniki.

Podsumowanie

Wymienione wyżej prace cyklu habilitacyjnego przyczyniły się do poszerzenia wiedzy zarówno o patomechanizmie chorób siatkówki i nerwu wzrokowego na poziomie cząsteczkowym, jak również w dziedzinie nowoczesnych metod obrazowania i odkrywania zależności z obrazem klinicznym, nowych metod terapeutycznych, nowych substancji leczniczych oraz nowatorskiego analizowania wiedzy bezpieczeństwa i skuteczności przyjętych schematów leczenia. Cykl habilitacyjny ma również złożoną budowę pod względem charakteru prezentowanych prac, mimo że wszystkie ukazały się w renomowanych czasopismach. Znajdują się w nim zarówno prace oryginalne eksperymentalne przeprowadzone na modelach zwierzęcych oraz kliniczne, wykorzystujące instrumentarium z dziedziny biochemii oraz nowoczesnych metod obrazowania, opisy przypadków, praca pogładowa, meta analiza, badanie kliniczne prospektywne-randomizowane oraz list do redakcji. Wyniki prac cyklu oprócz publikacji prezentowane były na wielu międzynarodowych sympozjach. Uzyskane wnioski to:

- zaburzenia szlaku kynureninowego w siatkówce są zależne od mechanizmu uszkodzenia i ulegają zmianom w czasie. Są szczególnie osobliwe w przypadku KYNA, którego stężenie wzrasta po uszkodzeniu, a następnie w późniejszym okresie spada (Praca I)
- bazy danych ekspresji genów są użytecznym narzędziem wspierającym i weryfikującym uzyskane wyniki w badaniach biochemicznych (Praca I)
- zaburzenia miRNA w ciele szklistym mogą być uznane za biomarker związany z rozwojem PVR i gorszym rokowaniem (Praca II)
- badanie gęstości naczyń metodą OCTA ma wartość prognostyczną dla ostatecznego efektu funkcjonalnego po odwarstwieniu siatkówki (Praca III)

- ocena pomocy badania OCT warstwy RNFL w przebiegu zapalenia nerwu wzrokowego ma wartość rokowniczą w przebiegu SM. Rutynowa ocena OCT pacjentów umożliwia identyfikację pacjentów z ciężkim rokowaniem i może przyczynić się do podjęcia decyzji terapeutycznych (Praca IV)
- wykazano dużą przydatność badania OCT w diagnostyce i monitorowaniu zmian obuocznej postaci ostrej neuroretinopatii plamkowej (praca V)
- zindywidualizowane leczenie zależne od stopnia zaawansowania z częstymi kontrolami okulistycznymi jest najlepszym rozwiązaniem w terapii choroby Coatsa. Drenaż naczyniówki z zastosowaniem wpustu przednio komorowego jest leczeniem bezpiecznym oraz efektywnym w stadium 3b choroby (Praca VI)
- stosowanie przedoperacyjne kortykosteroidów w przypadku przedarciowego odwarstwienia siatkówki z towarzyszącym odłączeniem naczyniówki zmniejsza wysokość odłączenia naczyniówki (Praca VII)
- najsilniejszymi czynnikami ryzyka trakcyjnego odwarstwienia siatkówki po iniekcji antyVEGF poprzedzającej witrektomię w retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej są okres między iniekcją a witrektomią, wiek oraz obecność krwotoku. Opracowanie drzewka decyzyjnego określającego czas podania iniekcji: powinna być wykonywana do 10 dni przed zabiegiem, a w przypadku współistnienia krwotoku do 6 dni (Praca VIII)
- Raniczumab wydaje się charakteryzować mniejszą ilością działań niepożądanych ogólnoustrojowych. Dostępne badania mają ograniczoną moc, żeby stwierdzenie to miało istotność statystyczną. Nie wykazano żadnych istotnych różnic w ilości ocznych działań niepożądanych pomiędzy raniczumabem, afliberceptem i bevacizumabem (praca IX)
- Mydrane™ jest tak samo efektywne w redukcji bólu jak dotychczasowo stosowane dokomorowo poza wskazaniami rejestracyjnymi leki podczas operacji zaćmy przy znieczuleniu kroplowym (praca X)
- usieciowany kwas hialuronowy wykazuje wiele korzystnych cech w leczeniu zaburzeń powierzchni oka pod względem skuteczności i bezpieczeństwa (praca XI)

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Jestem współautorem **28** prac oryginalnych, **7** opisów przypadku, **7** prac poglądowych, **1**

rozdziału w podręczniku, 1 listu do redakcji oraz 1 publikacji graficznej w czasopiśmie. Jestem autorem 18 doniesień zjazdowych. Łączny Impact Factor publikacji wynosi 111,029, a liczba punktów MNiSzW: 2627,00. Osiągnęły one liczbę cytowań (bez autocytowań) według bazy danych Web of Science™ Core Collection Database: 144, a według bazy danych Scopus: 213. Mój wskaźnik Hirscha wynosi według tych baz danych odpowiednio 5 i 7.

Prace te powstały w ramach współpracy międzynarodowych grup naukowych z następujących ośrodków:

1. Zakład Farmakologii Doświadczalnej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie
2. Klinika Okulistyki Ogólnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
3. Instytut Okulistyki Eksperymentalnej Kliniki Okulistyki Uniwersytetu w Tybindze (Niemcy)
4. Klinika Okulistyki Uniwersyteckie Centrum Medyczne, Uniwersytet Hamburg-Eppendorf (Niemcy)
5. Klinika Okulistyki, Uniwersytet w Katanii (Włochy)
6. Wydział Lekarski, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie
7. Klinika Chirurgii, Medycyny i Patologii Molekularnej Uniwersytetu w Pizie (Włochy)
8. Klinika Medycyny Eksperymentalnej, Uniwersytet w Pizie (Włochy)
9. Klinika Okulistyki, Uniwersytet Miguela Serveta, Saragossa (Hiszpania)
10. Klinika Okulistyki, Uniwersytet w Rostoku (Niemcy)

Moje zainteresowania naukowe, poza opisanymi w cyklu, mogę podzielić na kilka grup:

I. Eksperymentalna Chirurgia Okulistyczna

Cykl publikacji opisujących nowatorskie rozwiązania chirurgiczne oraz zastosowanie nowych metod diagnostycznych w zabiegowym leczeniu okulistycznym. Efektem tych prac było:

- badanie różnic efektów funkcjonalnych i morfologicznych po operacyjnym leczeniu odwarstwienia siatkówki z zajęciem plamki lub bez.

- opis wyników fiksacji przetwardówkowej implantu soczewkowego z protezą tęczówki w przypadku aniridii

- opracowanie wyników stosowania implantu soczewkowego z fiksacją tęczówką umieszczanego na tylnej powierzchni tęczówki
- opis wyników modyfikacji witrektomii przez pars plana z powodu odwarstwienia siatkówki w oczach fakijnych. Wykonywanie lokalnej witrektomii w oku wypełnionym powietrzem
- porównanie wyników witrektomii 25G z powodu błony nasiatkówkowej oraz usunięcia błony bez wykonania witrektomii
- opis wyników zastosowania błony owodniowej w przypadkach skomplikowanych przeszczepów drążących rogówki
- opis zastosowania obrazowania 3-D w chirurgii przedniego odcinka
- opis przypadku rozmiękania twardówki
- opis zastosowania mikroperymetrii jako narzędzia badającego kooperacyjną funkcję siatkówki

Publikacje:

- 1) Borowicz D, Nowomiejska K, Nowakowska D, Brzozowska A, **Toro MD**, Avitabile T, Jünemann AG, Rejdak R. *Functional and morphological results of treatment of macula on and macula-off rhegmatogenous retinal detachment with pars plana vitrectomy and sulfur hexafluoride gas tamponade*. BMC Ophthalmol. 2019;19(1):118. doi: 10.1186/s12886-019-1120-3.
- 2) Chorągiewicz T, Nowomiejska K, Haszcz D, Nowakowska D, Avitabile T, Reibaldi M, Jünemann AGM, **Toro MD**, Rejdak R. *Transscleral Fixation of Black Diaphragm Intraocular Lens in Complete Aniridia and Aphakia Due to Posttraumatic Eye Rupture: A Pilot Study*. J Clin Med. 2019;8(1). pii: E46. doi: 10.3390/jcm8010046.
- 3) **Toro MD**, Longo A, Avitabile T, Nowomiejska K, Gagliano C, Tripodi S, Chorągiewicz T, Kaminska A, Figus M, Posarelli C, Forlini M, Jünemann AGM, Reibaldi M, Rejdak R. *Five-year follow-up of secondary iris-claw intraocular lens implantation for the treatment of aphakia: Anterior chamber versus retropupillary implantation*. PLoS One. 2019;14(4): e0214140. doi: 10.1371/journal.pone.0214140.
- 4) Bonfiglio V, **Toro MD**, Longo A, Avitabile T, Rejdak R, Nowomiejska K, Chorągiewicz T, Russo A, Fallico M, Kaminska A, Ortisi E, Zenoni S, Reibaldi M. *Modified Vitrectomy Technique for Phakic Rhegmatogenous Retinal Detachment with Intermediate Break*. J Ophthalmol. 2018;6127932. doi: 10.1155/2018/6127932.eCollection 2018.

- 5) Reibaldi M, Longo A, Avitabile T, Bonfiglio V, **Toro M**, Russo A, Viti F, Nicolai M, Saitta A, Giovannini A, Mariotti C (2015). *Transconjunctival nonvitrectomizing vitreous surgery versus 25-gauge vitrectomy in patients with epiretinal membrane: A Prospective Randomized Study*. *Retina*. 2015;35(5):873-9. doi: 10.1097/IAE.0000000000000459.
- 6) Reibaldi M, Rizzo S, Avitabile T, Longo A, **Toro M**, Viti F, Saitta A, Giovannini A, Mariotti C. *Iatrogenic retinal breaks in 25-gauge vitrectomy under air compared with the standard 25-gauge system for macular diseases*. *Retina*. 2014;34(8):1617-22. doi: 10.1097/IAE.0000000000000112.
- 7) Andrea Passani, Angela Tindara Sframeli, Iacopo Franchini, Rosario Denaro, **Mario D. Toro**, Chiara Posarelli. *Amniotic membrane application in complex cases of penetrating keratoplasty surgery*. *Ophthalmology journal*, doi: 10.5603/OJ.2017.00021
- 8) Dominika Nowakowska, Tomasz Chorągiewicz, Dariusz Haszcz, **Mario D. Toro**, Rashed Mustafa Nazzal, Katarzyna Nowomiejska, Robert Rejdak. *The utility of three-dimensional visualization during anterior segment surgery*. *Ophtha Therapy*. Vo l. 6 / N r 4 (2 4) / 2 0 1 9.
- 9) Ibrahim Al Nawaiseh, Rashed Mustafa Nazzal, Katarzyna Nowomiejska, **Mario Toro**, Robert Rejdak. *Scleromalacia perforans as the presenting sign for rheumatoid arthritis - a case report*. *Ophthalmology journal*, DOI: 10.5603/OJ.2019.0009
- 10) Wrześcińska D, Nowomiejska K, Nowakowska D, Brzozowska A, Avitabile T, Reibaldi M, Rejdak R, **Toro M** *Vertical and Horizontal M-Charts and Microperimetry for Assessment of the Visual Function in Patients after Vitrectomy with ILM Peeling due to Stage 4 Macular Hole*. *J Ophthalmol*. 2019 May 6;2019:4975973. doi: 10.1155/2019/4975973. eCollection 2019.PMID: 31198606

Monografia:

Mario D. Toro: *Nowe aspekty i współczesna rola retinopeksji pneumatycznej*: Monografia witrektomii : wskazania i techniki chirurgiczne. Pod red. Roberta Rejdaka Gdańsk 2019, VM Media sp o.o. VM Group sp.k. (grupa Via Medica), s. 52-56, bibliogr. poz. 25, Seria: Biblioteka Okulisty Praktyka ; 7, 978-83-65797-76-6.

II. Farmakologia eksperymentalna

Cykl prac, których tematem jest określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania substancji o potencjalnym działaniu leczniczym w terapii chorób okulistycznych powierzchni oka oraz siatkówkowych. Obejmują one prace eksperymentalne in vivo, badania kliniczne oraz prace poglądowe. Ich efekty są następujące:

- Określenie skuteczności stosowania resweratolu w modelach in vivo i in vitro retinopatii cukrzycowej
- Wykazanie skuteczności sieciowanego hialuronianu jako substytutu łez w terapii schorzeń powierzchni oka
- Opis wyników zastosowania soczki kontaktowej monitorującej ciśnienie wewnątrzgałkowe u pacjentów z jaskrą
- Opis skuteczności powidonu jodiny w obniżonym stężeniu 0,6% w prewencji zakażeń podczas iniekcji doszklistkowej
- Zastosowanie leków przeciwwymiotnych i kortykosteroidów w okresie pooperacyjnym w celu redukcji ryzyka krwotoku nadnaczyniówkowego
- Opis wyników zastosowania kortykosteroidów i innych leków immunomodulujących w celu prewencji PVR po operacji odwarstwienia siatkówki, obrzęku siatkówki po radioterapii oraz w przetrwałym obrzęku siatkówki po zakrzepie żyły środkowej siatkówki
- Określenie skuteczności antyVEGF w leczeniu wysiękowego odwarstwienia siatkówki w przebiegu zespołu Vogt-Koyanagegoi-Harady
- Opisanie powikłań ocznych po procedurze sztucznego zapłodnienia
- Opisanie waskulopatii wywołanej stosowaniem Takrolimusem

Publikacje:

- 1) **Toro MD**, Nowomiejska K, Avitabile T, Rejdak R, Tripodi S, Porta A, Reibaldi M, Figus M, Posarelli C, Fiedorowicz M. *Effect of Resveratrol on In Vitro and In Vivo Models of Diabetic Retinopathy: A Systematic Review*. Int J Mol Sci. 2019 Jul 17;20(14). pii: E3503. doi: 10.3390/ijms20143503.
- 2) Posarelli C, Passani A, Del Re M, Fogli S, **Toro MD**, Ferreras A, Figus M. *Cross-Linked Hyaluronic Acid as Tear Film Substitute*. J Ocul Pharmacol Ther. 2019 Sep;35(7):381-387. doi: 10.1089/jop.2018.0151.
- 3) Posarelli C, Ortenzio P, Ferreras A, **Toro MD**, Passani A, Loiudice P, Oddone F, Casini G, Figus M. *Twenty-Four-Hour Contact Lens Sensor Monitoring of Aqueous Humor Dynamics in*

Surgically or Medically Treated Glaucoma Patients. J Ophthalmol. 2019 Jan 27; 2019:9890831. doi: 10.1155/2019/9890831.

4) Reibaldi M, Avitabile T, Bandello F, Longo A, Bonfiglio V, Russo A, Castellino N, Rejdak R, Nowomiejska K, **Toro M**, Furino C, Cillino S, Fiore T, Cagini C, Grassi P, Musumeci R, Cocuzza CE, Martinelli M, Fallico M. *The Effectiveness of 0.6% Povidone Iodine Eye Drops in Reducing the Conjunctival Bacterial Load and Needle Contamination in Patients Undergoing Anti-VEGF Intravitreal Injection: A Prospective, Randomized Study.* J Clin Med. 2019 Jul 13;8(7):1031. doi: 10.3390/jcm8071031.

5) Reibaldi M, Fallico M, Longo A, Avitabile T, Astuto M, Murabito P, Minardi C, Bonfiglio V, Boscia F, Furino C, Rejdak R, Nowomiejska K, **Toro M**, Cennamo G, Cillino S, Rinaldi M, Fiore T, Cagini C, Russo A. (2019). *Efficacy of Three Different Prophylactic Treatments for postoperative Nausea and Vomiting after Vitrectomy: A Randomized Clinical Trial* J Clin Med. 2019 Mar 21;8(3):391. doi: 10.3390/jcm8030391.

6) Gagliano C, **Toro M**, Avitabile T, Stella S, Uva MG. *Intravitreal Steroids for the Prevention of PVR After Surgery for Retinal Detachment.* Curr Pharm Des.2015;21(32):4698-702. doi:10.2174/1381612821666150909100212.

7) Reibaldi M, Russo A, Avitabile T, Uva MG, Franco L, Longo A, **Toro M**, Cennamo G, Mariotti C, Neri P, Noci ND, Russo V. *Treatment of persistent serous retinal detachment in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome with intravitreal bevacizumab during the systemic steroid treatment.* Retina. 2014;34(3):490-6. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182a0e446.

8) Reibaldi M, Russo A, Longo A, Bonfiglio V, Uva MG, Gagliano C, **Toro M**, Avitabile T. *Rhegmatogenous Retinal Detachment with a High Risk of Proliferative Vitreoretinopathy Treated with Episcleral Surgery and an Intravitreal Dexamethasone 0.7-mg Implant.* Case Rep Ophthalmol. 2013;4(1):79-83. doi: 10.1159/000351176.

9) Reibaldi M, Russo A, Zagari M, **Toro M**, Grande De V, Cifalinò V, Rametta S, Faro S, Longo A. *Resolution of Persistent Cystoid Macular Edema due to Central Retinal Vein Occlusion in a Vitrectomized Eye following Intravitreal Implant of Dexamethasone 0.7 mg.* Case Rep Ophthalmol. 2012;3(1):30-4. doi: 10.1159/000336273.

10) Russo A, Avitabile T, Uva M, Faro S, Franco L, Sanfilippo M, Gulisano S, **Toro M**, De Grande V, Rametta S, Foti L, Longo A, Reibaldi M. *Radiation Macular Edema after Ru-106 Plaque Brachytherapy for Choroidal Melanoma Resolved by an Intravitreal Dexamethasone 0.7-mg Implant.* Case Rep Ophthalmol. 2012 Jan;3(1):71-6. doi: 10.1159/000337144.

11) **Mario D Toro**, Michele Reibaldi, Antonio Longo, Teresio Avitabile, Maria E Lionetti, Sarah Tripodi, Chiara Posarelli, Stefano Palomba *Changes in Visual Function and Ocular Morphology in Women Who Have Undergone ART Treatment and Children Born as a Result of ART Treatment: A Systematic Review* *Reprod Biomed Online*. 2019 Apr;38(4):621-633. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.11.007.

12) **Toro MD**, Avitabile T, Reibaldi M. *Bilateral Blindness Owing to Tacrolimus Vasculopathy after Kidney Transplantation*. *Ophthalmol Retina*. 2019 Mar;3(3):285. doi: 10.1016/j.oret.2018.11.007.

III. Patofizjologia chorób siatkówki

Cykl publikacji poruszających temat zaburzeń patofizjologicznych zaburzeń siatkówkowych. Eksperymentalne prace powstałe przy zastosowaniu metodologii biochemicznej. Ich efektem jest:

- określenie roli insulin growth factor-1 w patogenezie AMD
- określenie roli mikrRNA jako biomarkera zaburzeń siatkówkowych oraz czerniaka naczyniówki

Publikacje:

1) Russo A, Ragusa M, Barbagallo C, Longo A, Avitabile T, Uva MG, Bonfiglio V, **Toro M**, Caltabiano R, Mariotti C, Boscia F, Romano M, Di Pietro C, Barbagallo D, Purrello M, Reibaldi M. *miRNAs in the vitreous humor of patients affected by idiopathic epiretinal membrane and macular hole*. *PLoS One*. 2017 Mar 22;12(3): e0174297. doi: 10.1371/journal.pone.0174297.

2) Castellino N, Longo A, Avitabile T, Russo A, Fallico M, Bonfiglio V, **Toro M**, Rejdak R, Nowomiejska K, Murabito P, Furino C, Reibaldi M. *Circulating insulin-like growth factor-1: a new clue in the pathogenesis of age-related macular degeneration*. *Aging (Albany NY)*. 2018 Dec 29;10(12):4241-4247. doi: 10.18632/aging.101727.

3) Ragusa M, Barbagallo C, Statello L, Caltabiano R, Russo A, Puzzo L, Avitabile T, Longo A, **Toro M**, Barbagallo D, Valadi H, Di Pietro C, Purrello M, Reibaldi M. *miRNA profiling in vitreous humor, vitreal exosomes and serum from uveal melanoma patients: Pathological and diagnostic implications*. *Cancer Biol Ther*. 2015;16(9):1387-96. doi: 10.1080/15384047.2015.1046021.

4) Ragusa M, Caltabiano R, Russo A, Puzzo L, Avitabile T, Longo A, **Toro M**, Di Pietro C, Purrello M, Reibaldi M. *MicroRNAs in vitreous humor from patients with ocular diseases*. *Mol Vis*. 2013;19: 430-40. Epub 2013 Feb 20.

IV. Zastosowanie koherentnej tomografii w zaburzeniach siatkówkowych i nerwu wzrokowego

Cykl publikacji opisujących wyniki obrazowania siatkówki i nerwu wzrokowego przy pomocy OCT w wybranych stanach klinicznych. Należą do niego prace opisujące:

- morfologiczne zmiany tarczy nerwu wzrokowego w przebiegu jaskry
- zaburzenia tarczy nerwu wzrokowego w przebiegu zakrzepu żyły środkowej siatkówki
- zmiany grubości RNFL w przebiegu stożka rogówki
- zmiany mikrostrukturalne dołka u chorych z otworem warstwowym
- monitorowanie zespołu trączenia szklistkowo-plamkowych
- serie przypadków wysiękowego odwarstwienia siatkówki po niepowikłanej operacji fakoemulsyfikacji

Publikacje:

- 1) Longo A, Avitabile T, Uva MG, Bonfiglio V, Russo A, **Toro M**, Faro S, Reibaldi M. *Morphology of the optic nerve head in glaucomatous eyes with visual field defects in superior or inferior hemifield*. Eur J Ophthalmol. 2018; 28(2):175-181. doi: 10.5301/ejo.5001033.
- 2) Longo A, Avitabile T, Uva MG, Bonfiglio V, Russo A, **Toro M**, Gagliano C, Fallico M, Reibaldi M. *Optic nerve head in central retinal vein occlusion by spectral-domain OCT*. Eur J Ophthalmol. 2017; 27(4):485-490. doi: 10.5301/ejo.5000944.
- 3) Reibaldi M, Avitabile T, Longo A, Uva MG, Bonfiglio V, Russo A, **Toro M**, Stella S, Giovannini A, Viti F, Nicolai M, Saitta A, Cennamo G, Gagliano C, Mariotti C. *Correlation of preoperative retinal pigment epithelium status with foveal microstructure in repaired macular holes*. Ophthalmologica. 2014;232(4):194-9. doi: 10.1159/000364883.
- 4) Reibaldi M, Uva MG, Avitabile T, **Toro M**, Zagari M, Mariotti C, Cennamo G, Reibaldi A, Longo A. *Intrasession reproducibility of RNFL thickness measurements using SD-OCT in eyes with keratoconus*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2012;43(6 Suppl): S83-9. doi: 10.3928/15428877-20121001-04.
- 5) Reibaldi M, Parravano M, Varano M, Longo A, Avitabile T, Uva MG, Zagari M, **Toro M**, Boscia F, Boccassini B, Chiaravalloti A, Mariotti C, Reibaldi A. *Foveal microstructure and functional parameters in lamellar macular hole*. Am J Ophthalmol. 2012;154(6):974-980.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.06.008.

6) Reibaldi M, Avitabile T, Uva MG, Occhipinti F, **Toro M**, Zagari M, Russo A. *Ten Years of Severe Vitreomacular Traction Syndrome without Functional Damage Demonstrated by Optical Coherence Tomography*. Case Rep Ophthalmol Med. 2011; 2011:931038. doi: 10.1155/2011/931038.

7) Longo A, Reibaldi M, Uva MG, Bonfiglio V, Strano MC, Russo A, **Toro M**, Bellino M, Avitabile T. *Acute serous macular detachment and edema after uncomplicated phacoemulsification: A case series*. Can J Ophthalmol. 2015 Dec;50(6):476-9. doi: 10.1016/j.jcjo.2015.08.005.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

I. Komitety organizacyjne i naukowe, kursy

1., "Wet-labs & simulator training course", European School for Advanced Studies in Ophthalmology (ESASO), 02.11.2018 - 03.11.2018, Lugano, Szwajcaria

- członek komitetu organizacyjnego, prowadzący kurs

2. "Diagnosis and Management of WET AMD", Master Course European School for Advanced Studies in Ophthalmology (ESASO), 03.04.2019 – 03.04.2019, Lugano, Szwajcaria

- członek komitetu organizacyjnego, prowadzący kurs

3. "Diagnosis and Management of WET AMD", Master Course European School for Advanced Studies in Ophthalmology (ESASO), 29.05.2019 - 29.05.2019, Lugano, Szwajcaria

- członek komitetu organizacyjnego, prowadzący kurs

4. "Diagnosis and Management of WET AMD", Master Course European School for Advanced Studies in Ophthalmology (ESASO) 11.06.2019 - 11.06.2019, Lugano, Szwajcaria

- członek komitetu organizacyjnego, prowadzący kurs

5. "Diagnosis and Management of WET AMD", Master Course European School for Advanced Studies in Ophthalmology (ESASO) 10.07.2019 – 10.07.2019, Lugano, Szwajcaria

- członek komitetu organizacyjnego, prowadzący kurs

6. 19th ESASO RETINA ACADEMY, 15.11.2019 – 16.11.2019 Warszawa.

- członek komitetu organizacyjnego, prelegent, prowadzący kurs

7. European School for Advanced Studies in Ophthalmology (ESASO)-Special Programm on Medical and Surgical Retina, Master Course, 30.09.2019 do 04.10.2019, Centrum Dydaktyki i Symulacji, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

- członek komitetu organizacyjnego, prowadzący kurs

8. 112th German Society of Ophthalmology (DOG) Congress, 25.09.2014 - 28.09.2014, Lipsk, Niemcy

- delegat Włoskiego Towarzystwa Okulistycznego

9. ESASO "Basic and Intermediate Surgical Retina" Module, 22.10.2018 - 26.10.2018, Centrum Dydaktyki i Symulacji, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

- członek komitetu organizacyjnego, prowadzący kurs

10. III "Ophthalmology Journal – Update in Ophthalmology”, 08.02.2019 – 09.02.2019, Lublin

- członek komitetu organizacyjnego, prelegent

11. IT-ARVO (Italian Branch - The Association for Research in Vision and Ophthalmology) "Advanced therapies in Ophthalmology”, 15.02.2019 – 16.02.2019, Katania, Włochy

- moderator sesji, prelegent

12. “Theoretical-practical course of ultrasound and OCT”, Master Course, Italian University Ophthalmological Society (SOU), 09.04.2017 – 13.04.2017, Naples, Włochy

- moderator sesji, prelegent, prowadzący kurs

13. IX Międzynarodowy Kongres Okulistów Białoruskich, 13.12.2019 – 14.12.2019, Mińsk, Białoruś

- moderator sesji, prelegent

14. „Systemy Wizualizacji 3D w chirurgii Okulistycznej” Konferencja Regionalna Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, 07.11.2019 – 08.11.2019, Białystok

II. Redakcje naukowe:

1) *BMC Ophthalmology Journal* - sekcja "Retina"- zastępca redaktora (associate editor), od 2019

2) *Diagnostics Journal* – sekcja “Anterior Segment Surgery” – redaktor gościnny (guest editor), od 2020

III. Recenzje artykułów naukowych:

1) *International Journal of Molecular Sciences* (IF = 4,183) - 8 manuskryptów, od 2017

2) *Microorganisms* (IF = 4,167) - 5 manuskryptów, od 2017

3) *PLOS ONE* (IF = 2,776)- 5 manuskryptów, od 2017

4) *Applied Science* (IF = 2,217) - 7 manuskryptów, od 2017

5) *Medicina* (IF = 1,467) - 8 manuskryptów, od 2017

6) *BMC Ophthalmology* (IF = 1,431) - 12 manuskryptów, od 2017

7) *Journal of Ophthalmology* (IF = 1.189) - 4 manuskryptów, od 2017

IV. Promotor pomocniczy rozpraw doktorskich:

1. dr n. med. Dariusz Baranowski: „Ocena różnych wariantów leczenia immunosupresyjnego w zapobieganiu zaostrzeniom i kontrolowaniu nasilenia objawów miastonii ze szczególnym uwzględnieniem postaci ocznej”, Wydział Lekarsko-Dentystyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, praca obroniona w 2019 roku.

2. lek. Med. Małgorzata Kowalczyk: “Ocena przypadków ocznej cystynozy: na podstawie doświadczeń ośrodka referencyjnego w Polsce”; Wydział Lekarsko-Dentystyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, przewód otwarty w 2020 roku.

V. Aktywność naukowo-dydaktyczna w instytucjach edukacyjnych i na uniwersytetach

1. Wykładowca w dziedzinie chirurgii zaćmy, Fundacja Save Sight, Arasan Eye Hospital, Erode, Indie, 13.08.2016 -16.09.2016

- nauczyciel rezydentów w chirurgii zaćmy

2. Honorowy wykładowca, Klinika Okulistyki Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, od 12.2017

- prowadzenie seminariów dla studentów kierunku lekarskiego i pielęgniarstwa

3. Wizytujący pracownik naukowy, Zakład Patofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Iwano-Frankowsku, 22.04.2018- 26.04.2018

- prowadzenie seminariów z patofizjologii narządu wzroku dla studentów wydziału lekarskiego

4. Członek, wykładowca European School of Advanced Study in Ophthalmology (ESASO), Lugano, Szwajcaria, od 22.10.2018, prowadzenie kursów z witrektomii i chirurgii zaćmy, zachowawczego leczenia siatkówki

5. Adiunkt, Wydział Lekarski, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie, od 12.12.2019

- prowadzenie seminariów dla studentów kierunku lekarskiego i pielęgniarstwa z przedmiotu „Wprowadzenie do nauk podstawowych”

6. Członek Rady Naukowej Wydziału Lekarskiego, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie, od 01.09.2018

7. Koordynator naukowy/doradca – Centrum Naukowe, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie, Klinika Okulistyki Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, od 01.10.2018

8. Egzaminator European Board of Ophthalmology (EBO), Palais des Congres, Paryż, Francja, 10.05.2019 do 11.05.2019

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

I. Nagrody:

1. Nagroda Włoskiego Towarzystwa Okulistycznego (SOI), Peschici-Vieste, Włochy, 30.05.2013

2. Nagroda dla Młodego Delegata Włoskiego Towarzystwa Okulistycznego (SOI) : European Symposium of the European Federation of Ophthalmology – FEOPh, "Imaging Glaucoma", Lipsk, Niemcy, 25.09.2014

3. Nagroda "Prof. Ferdinando Trimarchi", Uniwersytet w Pavii, Włochy, 05.11.2014

4. ARVO Foundation for Eye Research 2015 Travel Grant IRCCS – Fundacja G.B. Bietti per lo studio e la Ricerca in Oftalmologia - ONLUS, Denver, Kolorado, USA, 03.05.2015

5. Finalista MIT Poster Award, ARVO Foundation for Eye Research 2015, Denver, Kolorado, USA, 03.05.2015
6. Nagroda Best Paper, Section "Surgical Retina" - XI Master Course SOU, Lugano, Szwajcaria, tytuł : "Chirurgia ab-externo del distacco di retina", 10.09.2015
7. Nagroda Best Paper, Włoskiego Towarzystwa OKulistycznego (SOI), Milan, Włochy, 18-05-2016
8. Nagroda Travel Grant Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics (AOPT), 2017, 13th Spotkanie Naukowe, Florencja, Włochy.
9. Nagroda "Surgical Retina Observership", European School of Advanced Studies in Ophthalmology (ESASO), Moduł on Surgical Retina 2017, Lugano, Szwajcaria, 30-10-2017

II. Udział w badaniach klinicznych organizowanych przez instytucje publiczne lub prywatne:

1. Nazwa badania: TWEYES

Protocol number: CRFB002FIT02

Sponsor: NOVARTIS

Tytuł: *A 12-month, prospective, multicenter, open-label, single arm interventional study assessing the safety and tolerability of 0.5 mg ranibizumab in mono/bilateral wet AMD patients in eyes with BCVA below 2/10 and/or second affected eye.*

rola: Sub-Investigator

2. Nazwa badania: OLIMPIC

Protocol number: CRFB002FIT01

Sponsor: NOVARTIS

Tytuł: *A 12-month, open-label, interventional, multicentre study to investigate the current criteria driving re-treatment with ranibizumab upon relapse in patients with visual impairment due to choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia.*

rola: Sub-Investigator

3. Nazwa badania: OCRIPLASMIN for VMT/sVMA

Protocol number: M-13-056

Sponsor: ALCON RESEARCH Ltd

EudraCT Number: 2013-005464-25

Tytuł: *Assessment of Anatomical and Functional Outcomes in Patients Treated with Ocriplasmin for Vitreomacular Traction/Symptomatic Vitreomacular Adhesion (VMT/sVMA).*

rola: Sub-Investigator

4. Nazwa badania: HARRIER

Protocol number: RTH258-C002

Sponsor: ALCON RESEARCH LTD

EudraCT Number: 2014-004886-26

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02434328

Tytuł: *A Two-Year, Randomized, Double-Masked, Multicenter, Two-Arm Study Comparing the Efficacy and Safety of RTH258 6mg Versus Aflibercept in Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration.*

rola: Masked Sub-Investigator

5. Nazwa badania: SARIL-NIU-SATURN

Protocol number: ACT13480

Sponsor: SANOFI

EudraCT Number: 2012-004845-34

Tytuł: *A randomized, double-masked and placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of sarilumab administered subcutaneously every 2 weeks in patients with non-infectious, intermediate, posterior or Pan-uveitis (NIU).*

rola: Sub-Investigator

6. Nazwa badania: SAHARA

Protocol number: 006-02A

Tytuł: *A prospective longitudinal observational study to assess the development of ocular surface disease in treatment naïve glaucoma and ocular hypertension patients vs those without elevated intraocular pressure.*

rola: Sub-Investigator

7. Nazwa badania: AZURE

Protocol number: 86-5321/16598

Sponsor: BAYER PHARMA AG

EudraCT Number: 2013-000120-33

Tytuł: *An open-label, randomized, active-controlled, parallel-group, Phase-3b study of the efficacy, safety, and tolerability of 2 mg aflibercept administered by intravitreal injections using two different treatment regimens to subjects with neovascular age-related macular degeneration (nAMD).*

rola: Study Coordinator

8. Nazwa badania: ARTEMIS

Protocol number: 192024-092

Sponsor: ALLERGAN Ltd

EudraCT Number: 2014-003186-24

Tytuł: *The Efficacy and Safety of Bimatoprost SR in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension.*

rola: Study Coordinator/ Treating Investigator

9. Nazwa badania: KESTREL

Protocol number: CRTH258B2301

Sponsor: NOVARTIS PHARMACEUTICALS

EudraCT Number: 2017-004742-23

Tytuł: *A Two-year, Three-arm, Randomized, Double-masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab Versus Aflibercept in Adult Patients with Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema.*

rola: Study Coordinator

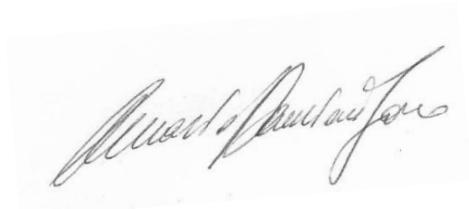
10. Nazwa badania: RAPTOR

Protocol number: CRTH258C2301

Sponsor: NOVARTIS PHARMACEUTICALS

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03802630

Tytuł: *An Eighteen-Month, Two-Arm, Randomized, Double Masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab Versus Aflibercept in Adult Patients with Visual Impairment Due to Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion.*



Lublin, 29.05.2020

.....
(podpis wnioskodawcy)