

AUTOREFERAT

dr n. med. Janusz Skrzypecki

Zakład Fizjologii i Patofizjologii
Eksperymentalnej,

Samodzielny Publiczny Kliniczny

Szpital Okulistyczny,

Warszawski Uniwersytet Medyczny

1. Dane osobowe

Imię i nazwisko: Janusz Ryszard Skrzypecki

Data urodzenia: 08.10.1989r.

Stanowisko: adiunkt¹, lekarz rezydent²

Adres służbowy: 1.ZAKŁAD FIZJOLOGII I PATOFIZJOLOGII EKSPERYMENTALNEJ

ul. Pawińskiego 3c, 02-106 Warszawa

Sekretariat. tel. 22 57 20 734

2.SAMODZIELNY PUBLICZNY KLINICZNY SZPITAL OKULISTYCZNY

ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

2016 stopień doktora nauk medycznych, I Wydział Lekarski, Warszawski

Uniwersytet Medyczny

Rozprawa pt. „Wpływ odnerwienia nerek na regulację ciśnienia tętniczego i

działanie wybranych leków hipotensyjnych w doświadczalnym modelu

nadciśnienia tętniczego”

Promotor: dr hab. Marcin Ufnal

2014 Lekarski Egzamin Końcowy (wynik: 90,2%)

2014 tytuł lekarza, I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny (z

wyróżnieniem, średnia ocen 4,93)

2012-2013 studia w ramach programu Erasmus, Uniwersytet w Heidelbergu (średnia ocen 5,0)

2008 matura, II Liceum Ogólnokształcące im. Stefana Batorego w Warszawie,
Nagroda im. Ryszarda Pomirowskiego dla najlepszego absolwenta 2008

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych.

2019- lekarz rezydent, 4 rok szkolenia specjalizacyjnego, Samodzielny Publiczny
Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie, Warszawski Uniwersytet
Medyczny

2017-2018 staż kliniczno-naukowy (3 miesiące), Klinika Okulistyki, Uniwersytet Columbia,
Nowy Jork, USA

2016 staż kliniczny (1 miesiąc), Klinika Okulistyki, Manchester Royal Eye Hospital,
Manchester, Wielka Brytania

2016-2019 lekarz rezydent, Klinika Okulistyki, Szpital im. Orłowskiego w Warszawie

2016- adiunkt (od 2017r.), Zakład Fizjologii i Patofizjologii Eksperymentalnej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

2015-2016 asystent, Centrum Onkologii Instytut, Warszawa

2014-2015 lekarz stażysta, staż podyplomowy, Szpital Wolski w Warszawie

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

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego,

Wspólne neurohormonalne mechanizmy regulacji ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz ciśnienia tętniczego – znaczenie dla praktyki okulistycznej.

1. **Skrzypecki J (autor korespondencyjny)**, Grabska-Liberek I, Przybek J, Ufnal M (2018):
A common humoral background of intraocular and arterial blood pressure dysregulation. *Curr Med Res Opin* 34: 521-529. IF=2,35 MNiSW=70*
2. **Skrzypecki J (autor korespondencyjny)**, Niewęłowska K, Samborowska E (2020):
Valeric Acid, a Gut Microbiota Product, Penetrates to the Eye and Lowers Intraocular Pressure in Rats. *Nutrients* 12. IF=4,55 MNiSW=140
3. **Skrzypecki J (autor korespondencyjny)**, Żera T, Ufnal M (2018): Butyrate, a Gut Bacterial Metabolite, Lowers Intraocular Pressure in Normotensive But Not in Hypertensive Rats. *J Glaucoma* 27: 823-827. IF=1,66 MNiSW=70*
4. **Skrzypecki J (autor korespondencyjny)**, Ufnal M (2017): The Upright Body Position Increases Translaminar Pressure Gradient in Normotensive and Hypertensive Rats. *Curr Eye Res* 42: 1634-1637. IF=2,12 MNiSW=70*
5. **Skrzypecki J (autor korespondencyjny)**, Ciepiazuk K, Gawryś-Kopczyńska M (2020),
Low-dose bevacizumab decreases ocular hypotensive effect of angiotensin II in Sprague Dawley rats [published online ahead of print, 2020 Jun 22]. *Curr Eye Res.* 2020;1-8. doi:10.1080/02713683.2020.1780264 IF=1,75 MNiSW=70

6. **Skrzypecki J (autor korespondencyjny)**, Ufnal M, Szaflik JP, Filipiak KJ (2019): Blood pressure and glaucoma: At the crossroads between cardiology and ophthalmology. *Cardiol J* 26: 8-12 IF=1,67 MNiSW=40

Łączny Impact Factor powyższych publikacji: 14,1

Łączna liczba punktów MNiSW wg nowej listy: 460

* Punktacja MNiSW wg przelicznika rekomendowanego przez Radę Dyscypliny Nauk Medycznych (25/30pkt = 70pkt wg nowej listy MNiSW) oraz aktualnej listy MNiSW

b) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Cel badań

Cykl przedstawionych prac dotyczy wspólnych mechanizmów odpowiedzialnych za regulację ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz ciśnienia tętniczego. Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe jest obecnie postrzegane jako jedyny klinicznie istotny oraz modyfikowalny czynnik ryzyka rozwoju oraz progresji jaskry tj. neuropatii nerwu wzrokowego. Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe nie wyjaśnia jednak wszystkich przypadków neuropatii jaskrowej, a u ok. 40% pacjentów z jaskrą dochodzi do postępu choroby pomimo prawidłowych wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego. W związku z powyższym uwaga badaczy skupiła się w ostatnich latach na nowych potencjalnych czynnikach ryzyka rozwoju neuropatii nerwu wzrokowego, w tym na nieprawidłowych wartościach ciśnienia tętniczego.

Dotychczasowe badania dotyczące związku między ciśnieniem wewnątrzgałkowym oraz jaskrą a ciśnieniem tętniczym są niejednoznaczne i wskazują, że zarówno zbyt wysokie

ciśnienie tętnicze, jak i zbyt niskie ciśnienie tętnicze może uszkadzać nerw wzrokowy. Z jednej strony duże badania epidemiologiczne wykazały niewielką, liniową korelację między wartością ciśnienia tętniczego, a wartością ciśnienia wewnątrzgałkowego, z drugiej strony badania eksperymentalne i prospektywne badania kliniczne wskazują na progresję jaskry u pacjentów z nadmiernym nocnym spadkiem ciśnienia tętniczego oraz z niskim dziennym ciśnieniem tętniczym. Należy jednak podkreślić, że powyższe zależności nie potwierdzają się we wszystkich badaniach i w związku z tym mogą dotyczyć jedynie wąskich grup pacjentów. Hipoteza, którą postawiłem i jednocześnie starałem się udowodnić w cyklu powyższych prac wskazuje, że związek ciśnienia tętniczego z ciśnieniem wewnątrzgałkowym, a następnie z rozwojem i progresją jaskry nie wynika jedynie z bezwzględnej wartości ciśnienia tętniczego, ale przede wszystkim z systemowych zaburzeń neurohormonalnych, które mogą leżeć u wspólnej podstawy dysregulacji ciśnienia systemowego oraz ciśnienia wewnątrzgałkowego. Potwierdzenie tej hipotezy mogłoby wyjaśnić niejednoznaczne wyniki badań populacyjnych oraz eksperymentalnych. Dla przykładu, podniesienie ciśnienia tętniczego przez wymuszone zwiększenie objętości łożyska naczyniowego prowadzi do wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego. W przypadku wzrostu ciśnienia tętniczego wywołanego farmakologicznie efekt na ciśnienie wewnątrzgałkowe zależy w większym stopniu od zastosowanej substancji, niż od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego. Takie spojrzenie może tłumaczyć niski współczynnik korelacji między ciśnieniem wewnątrzgałkowym a ciśnieniem systemowym w badaniach populacyjnych. Zgodnie z powyższym można wnioskować, że tylko u wybranych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zaburzenie neurohormonalne leżące u podłoża rozwoju nadciśnienia tętniczego zmieniają ciśnienie wewnątrzgałkowe wprostproporcjonalnie do ciśnienia tętniczego. Przedstawiona przeze mnie hipoteza mogłoby również stanowić alternatywne wyjaśnienie progresji jaskry w

związku z nadmiernym spadkiem ciśnienia tętniczego w nocy. Zaobserwowano, że nocnemu spadkowi ciśnienia tętniczego towarzyszy wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Dotychczasowe badania nie wykazały jednak, czy nocne zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego mogą być wprostproporcjonalne do zmienionej aktywności współczulnej w nocy.

W badaniach opisanych w publikacjach przedstawionych w cyklu habilitacyjnym, w oparciu o stworzoną przeze mnie hipotezę, badałem wpływ wybranych czynników neurohormonalnych na ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz ciśnienie tętnicze. Rola wybranych przeze mnie czynników neurohormonalnych tj. kwasu masłowego, kwasu walerianowego, czy śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń w zakresie regulacji ciśnienia tętniczego została opisana w ostatnich latach. W literaturze brakuje natomiast danych odnośnie wpływu powyższych czynników na ciśnienie wewnątrzgałkowe. Porównanie efektu powyższych związków na ciśnienie tętnicze oraz ciśnienie wewnątrzgałkowe może dostarczyć nowych danych dotyczących wspólnych mechanizmów dysregulacji neurohormonalnej łączących patofizjologię nadciśnienia tętniczego i podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Ad 1. A common humoral background of intraocular and arterial blood pressure dysregulation

Celem pierwszej publikacji było przeanalizowanie dostępnych informacji dotyczących wpływu czynników neurohormonalnych na ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz ciśnienie tętnicze. Przegląd publikacji dotyczył zarówno badań eksperymentalnych przeprowadzonych

na zwierzętach oraz badań klinicznych u ludzi. Analiza dotychczasowych publikacji wskazuje, że reakcja ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz ciśnienia tętniczego na stymulację farmakologiczną nie zawsze jest wprostproporcjonalna tj. wzrostowi lub spadkowi ciśnienia tętniczego może towarzyszyć odpowiednio spadek lub wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego. Dla przykładu, po systemowym podaniu tlenu azotu obserwowano spadek ciśnienia tętniczego oraz wzrost lub brak zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego. Ponadto, dożylna infuzja wazopresyny prowadziła w badaniach eksperymentalnych do wzrostu ciśnienia tętniczego i do jednoczesnego spadku ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Analiza eksperymentów uwzględnionych w powyższej publikacji wskazuje również, że zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego po podaniu badanej substancji farmakologicznej zależy również od drogi jej podania tj. dożylnie podanie prostaglandyny E2 oraz F2 prowadzi do wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego, a miejscowe podanie tych związków prowadzi do spadku ciśnienia wewnątrzgałkowego. Wynikać to może z odmiennego wpływu stosowanych substancji na ciało rzęskowe (podanie miejscowe) oraz na systemową redystrybucję krwi.

Ponadto, eksperymenty z wykorzystaniem prostaglandyn wskazują, że wpływ wybranych substancji na ciśnienie wewnątrzgałkowe zależy od dawki. Dla przykładu, zastosowanie wysokich dawek prostaglandyn w leczeniu miejscowym prowadzi do wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego wynikającego ze zwiększenia przepuszczalności bariery krwi-ciecz wodnista.

Ad 2. Valeric Acid, a Gut Microbiota Product, Penetrates to the Eye and Lowers Intraocular Pressure in Rats

W powyższej publikacji badany był wpływ kwasu walerianowego na ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz ciśnienie tętnicze u szczurów bez nadciśnienia tętniczego (Sprague-Dawley Rats, SPRD). Kwas walerianowy należy do grupy krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych powstających z długołańcuchowy węglowodanów jako produkt metabolizmu bakterii jelitowych. Pomimo, że udział metabolitów bakterii jelitowych w utrzymaniu homeostazy wielu tkanek oraz układów został potwierdzony, w dostępnej literaturze brakuje danych dotyczących wpływu tych związków na fizjologię i patofizjologię gałki ocznej, w tym na ciśnienie wewnątrzgałkowe. Dotychczas udowodniono, że krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe mogą brać udział w regulacji ciśnienia tętniczego przez wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron, układ współczulny oraz na kurczliwość naczyń obwodowych. Biorąc pod uwagę, że mechanizmy te zaangażowane są również w regulację ciśnienia wewnątrzgałkowego, podjęto próbę oceny wpływu dookreźniczego podania kwasu walerianowego na ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz ciśnienie tętnicze. W powyższej pracy oceniano także, czy kwas walerianowy jest dystrybuowany do gałki ocznej i tym samym, czy może mieć wpływ na produkcję oraz odpływ cieczy wodnistej na poziomie narządu docelowego. W tym celu szczurom podawano dookreźniczo znakowany radioaktywnie kwas walerianowy, a następnie oceniano jego zawartość w gałkach ocznych pobranych po uśmierceniu zwierząt (5 minut po podaniu związku). Ponadto, w celu sprecyzowania mechanizmu działania kwasu walerianowego na ciśnienie wewnątrzgałkowe badano efekty jego podania po przeprowadzeniu sympatektomii na poziomie górnego zwoju szyjnego, infuzji angiotensyny II, a także infuzji beta-hydroksymaślanu, inhibitora receptorów GPCR dla krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

Wyniki eksperymentów wskazują, że kwas walerianowy jest dystrybuowany do gałki ocznej oraz obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe, a także ciśnienie tętnicze u szczurów

normotensyjnych (SPRD). Kwas walerianowy prowadzi do natychmiastowego i przejściowego (5 minut) spadku ciśnienia tętniczego oraz do opóźnionego oraz przedłużonego spadku ciśnienia wewnątrzgałkowego (początek spadku po 20minutach, czas spadku do końca pomiaru tj. minimum 20minut). Nie wykazano wpływu odnerwienia górnego zwoju współczulnego, infuzji angiotensyny II oraz beta-hydroksymaślanu na działanie kwasu walerianowego w zakresie obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego. Podanie kwasu walerianowego zmniejszyło systemowy, hipertensyjny efekt angiotensyny II.

Wyniki opisywanej pracy potwierdzają hipotezę, że ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz ciśnienie tętnicze są regulowane przez te same czynniki hormonalne, jednak wpływ poszczególnych czynników na wspomniane parametry może być odmienny. Ponadto, przedstawione wyniki stanowią podstawę do badania związku diety i ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Ad 3. Butyrate, a Gut Bacterial Metabolite, Lowers Intraocular Pressure in Normotensive But Not in Hypertensive Rats

W trzeciej publikacji badano wpływ dożylniej infuzji maślanu na ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz ciśnienie tętnicze u szczurów. Kwas masłowy, obok kwasu octowego, propionowego oraz walerianowego, należy do grupy krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Związki te biorą udział w regulacji układu krążenia przez wpływ m.in. na układ renina-angiotensyna-aldosteron oraz układ współczulny. W odróżnieniu od publikacji nr 2, w niniejszej pracy badany był wpływ dootrzewnowego podania zbuforowanego roztworu maślanu sodu na ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz ciśnienie tętnicze nie tylko u szczurów

normotensyjnych (WKY), ale także u szczurów z nadciśnieniem tętniczym (SHR). Należy także podkreślić, że dostępne publikacje wskazują na odmienny wpływ kwasu walerianowego oraz kwasu masłowego na ciśnienie tętnicze.

W celu określenia potencjalnego mechanizmu działania maślanu wykonano badanie kapnograficzne (CapnoScan, Kent Scientific, Torrington, CT) oraz jednostronną sympatektomię na poziomie górnego zwoju szyjnego. Bezpośredniego pomiaru ciśnienia tętniczego dokonywano przy wykorzystaniu kaniuli wprowadzonej do tętnicy udowej oraz systemu BIOPAC (Goleta, USA). Do pomiaru ciśnienia wewnątrzgałkowego wykorzystano urządzenie Tono-Pen VET (Reichert, NY).

W analizowanej publikacji wykazano, że maślan obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe u szczurów bez nadciśnienia tętniczego, ale nie u szczurów z nadciśnieniem tętniczym. Ponadto, u szczurów z nadciśnieniem tętniczym podanie maślanu powodowało przejściowy, trwający 20 minut, spadek ciśnienia tętniczego, a u szczurów bez nadciśnienia tętniczego podanie maślanu prowadziło do spadku ciśnienia tętniczego trwającego przez cały okres pomiaru tj. 40 minut. Brak wpływu maślanu na wynik badania kapnograficznego oraz brak wpływu odnerwienia współczulnego na poziomie górnego zwoju szyjnego na działanie maślanu wskazują, że zmiany powodowane przez ten związek są niezależne od pH krwi oraz od unerwienia współczulnego gałki ocznej.

W analizowanej publikacji wskazano, że różnice w odpowiedzi na działanie maślanu między szczurami z nadciśnieniem tętniczym oraz bez nadciśnienia tętniczego mogą wynikać z różnej dystrybucji receptorów dla krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Poprzednie badania wykazały, że szczury z nadciśnieniem tętniczym mają zwiększony stosunek receptorów Oflr81/Gpr41. Ponadto, nie można wykluczyć wpływu różnicy w humoralnej reakcji współczulnej, tj. ilości katecholamin uwolnionych z rdzenia nadnerczy po podaniu

maślanu, na obserwowane parametry

Maślan obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe u szczurów bez nadciśnienia tętniczego.

Wyniki powyższej pracy wskazują ponadto, że wpływ wybranych substancji na ciśnienie wewnątrzgałkowe może zależeć od systemowego statusu neurohormonalnego.

Ad 4. The Upright Body Position Increases Translaminar Pressure Gradient in

Normotensive and Hypertensive Rats

W czwartej publikacji badano wpływ zmiany pozycji ciała na ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz na różnicę między ciśnieniem wewnątrzgałkowym, a ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, tzw. translaminar pressure gradient, u szczurów z nadciśnieniem tętniczym (Spntaneously Hypertensive Rats, SHR) oraz bez nadciśnienia tętniczego (Wistar Kyoto, WKY).

Badania u ludzi wykazały, że zmiana pozycji ciała z pionowej na poziomą prowadzi do wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego spowodowanego wzrostem ciśnienia w żyłach nadtwardówkowych w poziomej pozycji ciała. Ponadto, część dostępnych badań wskazuje na przyspieszoną progresję jaskry u pacjentów z nadmiernym spadkiem ciśnienia tętniczego w nocy tj. w poziomej pozycji ciała. Taki spadek częściej obserwowany jest u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym - bez nadciśnienia tętniczego lub leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Ze względu na trudności związane z nocnym pomiarem ciśnienia wewnątrzgałkowego nie ustalono dotychczas, czy progresja jaskry w związku z nocnym spadkiem ciśnienia tętniczego wynika bezpośrednio ze spadku ciśnienia tętniczego, czy raczej jest pochodną wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego. Powyższe badanie miało na celu ocenę, czy zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w pozycji horyzontalnej zależy ilościowo od

wartości ciśnienia tętniczego. Dodatkowo, w pracy tej oceniano tzw. translaminar pressure gradient (TPG) tj. bezwzględną różnicę między ciśnieniem wewnątrzgałkowym a ciśnieniem wewnątrzczaszkowym. Postuluje się związek między TPG a rozwojem jaskry. Dotychczas nie analizowano jednak, czy jego wartość zmienia się w zależności od ciśnienia tętniczego oraz pozycji ciała.

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono wyższe ciśnienia wewnątrzgałkowe w pozycji horyzontalnej oraz wyższą różnicę między ciśnieniem wewnątrzgałkowym i ciśnieniem wewnątrzczaszkowym w pionowej pozycji ciała. W badaniu tym nie stwierdzono różnic między analizowanymi parametrami u szczurów normotensyjnych i hipertensyjnych. Wyniki pracy mogą sugerować, że ciśnienie wewnątrzgałkowe nie zależy bezpośrednio od wartości ciśnienia tętniczego. Ponadto, mając na uwadze neurogeny charakter nadciśnienia tętniczego u szczurów SHR wykorzystanych w niniejszej pracy, można wnioskować, że zaburzenie impulsacji nerwowej leżące u podłoża niektórych postaci nadciśnienia tętniczego, nie ma bezpośredniego wpływu na ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Ad 5. Low-dose bevacizumab decreases ocular hypotensive effect of angiotensin II in Sprague Dawley rats

W powyższej publikacji badany był wpływ dootrzewnowego podania przeciwciała anty-VEGF (bevacizumab w dawce 2mg/0.05ml) na ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz ciśnienie tętnicze u szczurów normotensyjnych (SPRD, Sprague Dawley).

Wyniki badań eksperymentalnych oraz badań populacyjnych są niejednoznaczne w kontekście powikłań kardiologicznych oraz okulistycznych doszklistkowych iniekcji

preparatów anti-VEGF. Część badań wskazuje na możliwość przewlekłego wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego, ciśnienia tętniczego, czy też zwiększenia ryzyka udaru mózgu w tej grupie pacjentów. Wymienione powikłania opisywano częściej u pacjentów z jaskrą oraz nadciśnieniem tętniczym. Wiadomo również, że stosowanie leków anti-VEGF w wysokiej dawce wykorzystywanej w chemioterapii nowotworów np. raka jelita grubego prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego u wysokiego odsetka pacjentów. Hipoteza badania opisanego w powyższej publikacji zakłada, że wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz ciśnienia tętniczego w reakcji na preparat anti-VEGF zastosowany w niskiej dawce może zależeć od indywidualnych predyspozycji wynikających z wyjściowej dysregulacji neurohormonalnej, w tym zaburzenia funkcjonowania układu współczulnego, czy układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Szczurom podawano dootrzewnowo preparat anti-VEGF 2 tygodnie przed pomiarem oraz w dniu pomiaru. Dodatkowo, szczurom podawano dożylnie angiotensynę II, a także przeprowadzono odnerwienie na poziomie górnego zwoju szyjnego. Po eksperymencie pobrano gałki oczne w celu oznaczenia ekspresji receptorów dla angiotensyny II: AT1R oraz AT2R.

Uzyskane wyniki wskazują, że niska dawka bevacizumabu podana dootrzewnowo zmienia ekspresję receptorów AT1R oraz AT2R w przednim odcinku oka oraz powoduje zmniejszenie okulohipotensyjnego efektu angiotensyny II u szczurów SPRD. Nie obserwowano wpływu odnerwienia współczulnego na analizowane parametry. W badaniu tym nie obserwowano wpływu bevacizumabu na ciśnienie tętnicze lub na systemowy efekt hipertensyjny angiotensyny II.

Wyniki powyższej pracy wskazują, że efekt poszczególnych związków, w tym przeciwciał anti-VEGF, na regulację ciśnienia wewnątrzgałkowego może zależeć od statusu

neurohormonalnego. Obserwacje te mogą też uzasadniać niejednoznaczne wyniki badań populacyjnych, gdzie wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego u wąskiej grupy pacjentów może zostać pominięty.

Ad 6. Blood pressure and glaucoma: At the crossroads between cardiology and ophthalmology

W ostatniej publikacji z cyklu dokonałem przeglądu dotychczasowych badań klinicznych dotyczących związku między ciśnieniem wewnątrzgałkowym oraz ciśnieniem tętniczym. Wskazuję w niej również, że uwzględnienie ciśnienia wewnątrzgałkowego i/lub parametrów morfologicznych lub funkcjonalnych nerwu wzrokowego wśród punktów końcowych wielośrodkowych badaniach kardiologicznych, mogłoby się przyczynić do poszerzenia naszej wiedzy dotyczącej związku między ciśnieniem tętniczym, a ciśnieniem wewnątrzgałkowym, czy jaskrą.

W badaniach klinicznych wykazano, że zarówno zbyt wysokie ciśnienie tętnicze, jak i zbyt niskie ciśnienie tętnicze może niekorzystnie wpływać na funkcję nerwu wzrokowego. W pierwszym przypadku zwraca się uwagę na niewielką korelację ciśnienia wewnątrzgałkowego z ciśnieniem tętniczym (wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego o około 0.2mmHg na 10mmHg wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego), a także na możliwość zmian miażdżycowych wywołanych nadciśnieniem tętniczym w naczyniach odpowiedzialnych za prawidłowe ukrwienie nerwu wzrokowego. W drugim przypadku wskazuje się na możliwość niedokrwienia nerwu wzrokowego spowodowanego spadkiem ciśnienia tętniczego i/lub zaburzeniem mechanizmów autoregulacji tętniczej u pacjentów z jaskrą.

W powyższej publikacji podkreślam również, jakich danych mogłoby dostarczyć uwzględnienie ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz parametrów funkcjonalnych i morfologicznych nerwu wzrokowego wśród analizowanych punktów końcowych wielośrodkowych badań dotyczących nadciśnienia tętniczego. Dla przykładu, badanie SPRINT, którego wyniki doprowadziły do obniżenia docelowych wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, wskazuje że intensywna terapia hipotensyjna może prowadzić do przednerkowej niewydolności nerek, czy też zwiększenia ryzyka omdleń ortostatycznych. Zbadanie parametrów nerwu wzrokowego w grupie pacjentów poddanych intensywnej farmakoterapii mogłoby rozstrzygnąć kwestię wpływu niskiego ciśnienia tętniczego na ryzyko rozwoju i progresji jaskry.

Badania interwencyjne w zakresie nadciśnienia tętniczego mogłyby również dostarczyć informacji dotyczących wspólnych mechanizmów regulujących ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz ciśnienie tętnicze. W ostatnich latach podjęto próby leczenia nadciśnienia tętniczego z wykorzystaniem wewnątrznaczyniowego odnerwienia nerek. Wykazano, że procedura ta zmniejsza aktywność współczulną i w wybranych przypadkach może stanowić alternatywę dla farmakoterapii. Uwzględnienie pomiaru ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów poddawanych tej procedurze mogłoby dostarczyć klinicznych danych dotyczących roli zwiększonej aktywności współczulnej w regulacji ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Wnioski z powyższej publikacji wskazują na konieczność bliższej współpracy między kardiologami i okulistami w celu doprecyzowania związku między ciśnieniem tętniczym oraz ciśnieniem wewnątrzgałkowym, czy jaskrą.

WNIOSKI

1. Przeprowadzone badania nie potwierdziły liniowego związku wartości ciśnienia tętniczego z ciśnieniem wewnątrzgałkowym
2. Ciśnienie wewnątrzgałkowe i ciśnienie tętnicze są regulowane przez wspólne mechanizmy
3. Większość badanych czynników wywiera odmienny wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz ciśnienie tętnicze
4. Zmiany ciśnienia tętniczego mogą nie być bezpośrednio związane z rozwojem lub progresją jaskry, a jedynie odzwierciedlać zaburzenia neurohormonalne prowadzące do wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego

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

A. Podsumowanie dorobku

	PRZED DOKTORATEM		PO DOKTORACIE	
	IF	MNiSW	IF	MNiSW
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe	6,786	65	21,426	550
Opisy przypadków	-	-	-	-
Prace poglądowe	5,52	51	4,014	70
RAZEM	12,338	116	25,440	620

Jestem pierwszym autorem 15 z 19 publikacji (1 publikacja przyjęta do druku, nieuwzględniona w analizie bibliometrycznej)

Łączny Impact Factor: 37,778

Łączna liczba punktów MNiSW (wg nowej punktacji): 1275

Liczba cytowań z wyłączeniem autocytowań (Web of science): 116

Indeks Hirscha (Web of science): 4

B. Granty

2020 – Grant Młodego Badacza, Warszawski Uniwersytet Medyczny

2016 - Grant Młodego Badacza, Warszawski Uniwersytet Medyczny

2013 – Diamentowy Grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego w wysokości

200 000zł

C. Wybór ważniejszych publikacji nieuwzględnionych w cyklu habilitacyjnym

a) Zespół suchego oka

Skrzypecki J, Huc T, Ciepiazuk K.(2019): Variability of Dry Eye Disease Following Removal of Lacrimal Glands in Rats. *Adv Exp Med Biol* 1153: 109-115. IF-2,45

Skrzypecki J, Huc T, Ciepiazuk K, Ufnal M(2019): Effect of TMAO, a Gut-Bacteria Metabolite, on Dry Eye in a Rat Model. *Curr Eye Res* 44: 651-656. IF-1,75

Cykl dwóch publikacji dotyczący opracowania zwierzęcego modelu zespołu suchego oka (ZSO), a także zbadania potencjału tlenku trimetyloaminy (TMAO) w leczeniu ZSO.

W pierwszej publikacji porównywano nasilenie zespołu suchego oka po usunięciu głównych oraz dodatkowych gruczołów łzowych u samców oraz samic szczurów Sprague-Dawley (SPRD). W badaniu tym wykazano, że najbardziej nasilone objawy ZSO występują u samic szczurów SPRD po usunięciu głównych oraz dodatkowych gruczołów łzowych. Model ten wykorzystano do przeprowadzenia doświadczeń z TMAO, przedstawionych w drugiej publikacji.

ZSO związany jest z istotnym podwyższeniem osmolarności filmu łzowego, co prowadzi do odwodnienia komórek nabłonka rogówki i ich uszkodzenia. Uszkodzone komórki uwalniają cytokiny prozapalne, które powodują powstanie błędnego koła chorobowego. Biorąc pod uwagę, że TMAO jest wykorzystywane przez zwierzęta morskie do

ochrony komórek przed podwyższonym ciśnieniem osmotycznym, można również zakładać korzystne działanie TMAO w ZSO, gdzie komórki nabłonka rogówki narażone są na analogiczny czynnik uszkodzający.

W powyższym badaniu wykazałem, że TMAO prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów w badaniu przedmiotowym tj. zmniejszenia ilości mrugnięć oraz zmniejszenia barwienia rogówki fluoresceiną.

b) Obliczanie mocy soczewek wewnątrzgałkowych

Skrzypecki J, Sanghvi Patel M, Suh LH (2019): Performance of the Barrett Toric Calculator with and without measurements of posterior corneal curvature. Eye (Lond) 33: 1762-1767
IF-2,46

Skrzypecki J, Grabska-Liberek I, Izdebska J, Guskowska M, Szaflik JP (2020): Immersion biometry for intraocular lens power calculation with fourth-generation formulas. Clinical Ophthalmology (w druku) MNiSW-100

Nawet 50% pacjentów kwalifikowanych do operacji usunięcia zaćmy ma zdiagnozowany astygmatyzm rogówkowy powyżej 1D. U tych pacjentów osiągnięcie zadowalającej nieskorygowanej ostrości wzroku wymaga wszczęcia soczewki torycznej lub np. dodatkowej procedury z zakresu laserowej chirurgii refrakcyjnej. Dotychczas, najdokładniejsze metody obliczania mocy soczewki torycznej szacowały całkowity astygmatyzm rogówkowy na podstawie astygmatyzmu przedniej powierzchni. Próby obliczania mocy soczewki torycznej w oparciu o zmierzony całkowity astygmatyzm skutkowały suboptymalnymi rezultatami. W 2018 roku w kalkulatorze Barretta

wprowadzono możliwość obliczania mocy soczewek torycznych w oparciu o zmierzoną wartość astygmatyzmu tylnej powierzchni rogówki.

Badanie przeprowadzone we współpracy z Kliniką Okulistyki Uniwersytetu Columbia wykazało, że jest to pierwszy dostępny kalkulator, którego analiza przeprowadzona w oparciu o zmierzoną tylną powierzchnię rogówki jest wiarygodna. Stanowi to możliwość dalszego udoskonalania metod obliczania mocy wewnątrzgałkowych soczewek torycznych.

Druga z wymienionych publikacji dotyczy możliwości wykorzystania pomiaru immersyjnego do obliczenia mocy soczewki wewnątrzgałkowej przy użyciu formuł czwartej generacji. W niektórych sytuacjach klinicznych optyczny pomiar długości gałki ocznej nie jest możliwy i złotym standardem jest obliczenie mocy soczewki wewnątrzgałkowej na podstawie pomiaru ultradźwiękowego oraz formuł trzeciej generacji. W literaturze brakuje danych dotyczących wykorzystania nowszych formuł w połączeniu z immersyjnym pomiarem ultradźwiękowym.

Pomimo, że biometry optyczne były kalibrowane na podstawie pomiaru immersyjnego, to ten ostatni jest mniej precyzyjny (błąd pomiaru 0.2mm vs. 0.02mm dla biometru optycznego). Fakt ten odzwierciedlają wyniki niniejszej pracy, które wskazują, że wykorzystanie pomiaru immersyjnego wraz z formułami czwartej generacji nie jest tak dokładne, jak opublikowane dotychczas dane dla formuł czwartej generacji w połączeniu z pomiarem optycznym.

c) analiza aplikacji oraz serwisów internetowych dla pacjentów okulistycznych

Skrzypecki J, Przybek J (2018): Physician Review Portals Do Not Favor Highly Cited US

Ophthalmologists. Semin Ophthalmol 33: 547-551. IF- 1,4

Skrzypecki J, Stanska K, Grabska-Liberek I (2019): Patient-oriented mobile applications in ophthalmology. Clin Exp Optom 102: 180-183. IF- 1,92

W pierwszej publikacji dokonałem oceny serwisów, w których pacjenci mogą oceniać lekarzy na podstawie własnych doświadczeń. Druga publikacja dotyczy natomiast aplikacji na urządzenia mobilne dla pacjentów leczących się z powodu chorób okulistycznych.

W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdziłem, że okuliści w USA, którzy mają w swoim dorobku publikacje o wysokim współczynniku cytowań, a tym samym mogą być postrzegani jako eksperci w wybranej dziedzinie okulistyki, nie są postrzegani przez pacjentów lepiej lub gorzej, niż lekarze bez takich osiągnięć. Analiza ta wskazuje, że internetowe portale dla pacjentów, pomimo ich rosnącej popularności, mogą nie być wiarygodnym źródłem informacji dla pacjentów poszukujących tzw. drugiej opinii lub konsultacji eksperckiej.

Wyniki drugiej publikacji wskazują, że obecnie brakuje odpowiednich aplikacji mogących edukować pacjentów lub wspierać ich w skrupulatnym stosowaniu zaleceń okulistycznych. Ponadto, inne specjalności, równie istotne z punktu widzenia zdrowia publicznego jak np. kardiologia, mogą zaoferować swoim pacjentom istotnie więcej mobilnych rozwiązań, które służą edukacji, czy monitorowaniu leczenia.

Powyższy cykl publikacji wskazuje na konieczność rozwoju okulistyki w obszarze e-zdrowia.

D. Aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej

a) Harkness Eye Institute, Uniwersytet Columbia, Nowy Jork, USA

3-miesięczny pobyt naukowo-kliniczny dotyczył leczenia zachowawczego oraz chirurgicznego chorób rogówki, a także chirurgii refrakcyjnej.

We współpracy z Uniwersytetem Columbia w Nowym Jorku opracowałem analizę porównującą precyzję dwóch kalkulatorów służących do obliczania mocy wewnątrzgałkowych soczewek torycznych. Jeden z kalkulatorów uwzględnia zmierzoną wartość tylnej krzywizny rogówki, a drugi opiera się na wartości estymowanej. Wyniki pracy zostały opublikowane w publikacji:

Skrzypecki J, Sanghvi Patel M, Suh LH (2019): Performance of the Barrett Toric Calculator with and without measurements of posterior corneal curvature. *Eye (Lond)* 33: 1762-1767.

IF=2,46

b) Instytut Biochemii i Biofizyki, Polska Akademia Nauk

We współpracy ze Środowiskowym Laboratorium Spektrometrii Mas IBB PAN badałem rolę kwasu walerianowego w regulacji ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz w patogenezie jaskry.

Badania te zostały opublikowane w następującej publikacji:

Skrzypecki J, Niewęglowska K, Samborowska E (2020): Valeric Acid, a Gut Microbiota Product, Penetrates to the Eye and Lowers Intraocular Pressure in Rats. *Nutrients* 12.

IF- 4,55

c) Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Klinika Okulistyki

Przy udziale Kliniki Okulistyki CMKP powstała praca przeglądowa dotycząca wspólnego podłoża neurohormonalnego zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego oraz ciśnienia wewnątrzgałkowego, publikacja analizująca dostępne aplikacje na urządzenia mobilne wspomagające pacjenta w leczeniu i diagnostyce chorób oczu, a także publikacja dotycząca wykorzystania biometrii immersyjnej w połączeniu z formułami czwartej generacji w obliczaniu mocy soczewki wewnątrzgałkowej.

Skrzypecki J, Grabska-Liberek I, Przybek J, Ufnal M (2018): A common humoral background of intraocular and arterial blood pressure dysregulation. *Curr Med Res Opin* 34: 521-529.
IF=2,35

Skrzypecki J, Stanska K, I Grabska-Liberek (2019): Patient-oriented mobile applications in ophthalmology. *Clin Exp Optom* 102: 180-183. IF=1,92

Skrzypecki J, Grabska-Liberek I, Izdebska J, Guskowska M, Szaflik JP (2020): Immersion biometry for intraocular lens power calculation with fourth-generation formulas *Clinical Ophthalmology* (w druku) MNiSW-100

E. Współpraca z firmą Sensimed (Szwajcaria)

We współpracy z firmą Sensimed (Szwajcaria) przeprowadziłem badanie pt. Night-time blood pressure dipping but not 24h blood pressure level is linked to increased 24h ocular volume slope.

Czujniki Triggerfish konieczne do przeprowadzenia powyższego badania zostały dostarczone

nieodpłatnie przez producenta, firmę Sensimed. Łączna rynkowa wartość przekazanych urzędzeń to około 100 tysięcy złotych.

Publikacja zawierająca wyniki powyższego badania, której jestem pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym, jest obecnie w recenzji.

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

A. Recenzent w międzynarodowych czasopismach, w tym z Listy Filadelfijskiej:

- a) Ophthalmology IF - 8,47
- b) Journal of Clinical Medicine IF - 3,3
- c) Eye and Vision IF - 2,24
- d) Frontiers in Psychiatry IF - 3,53
- e) European Journal of Ophthalmology IF – 1,64
- f) Arquivos Brasileiros de Oftalmologia IF – 0,62
- g) Clinical Ophthalmology (MNiSW-100)

B. Recenzent abstraktów konferencyjnych

Warsaw International Medical Congress, Ophthalmology

C. Prowadzenie zajęć dydaktycznych

Od 2017r. prowadzę zajęcia z fizjologii i patofizjologii oraz biofizyki dla kierunku lekarsko-dentystycznego, kierunku lekarsko-dentystycznego English Division, higieny stomatologicznej oraz technik dentystycznych.

Od 2020r. prowadzę zajęcia z okulistyki dla studentów Wydziału Lekarskiego English Division Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

D. Opieka naukowa nad studentami z kół naukowych

Pod moją opieką studenci z Koła Naukowego przy Zakładzie Fizjologii i Patofizjologii Eksperymentalnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz z Koła Naukowego przy Klinice Okulistyki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego zostali współautorami następujących publikacji:

a) lek. Karolina Niewęglowska

Skrzypecki J, **Niewęglowska K**, Samborowska E (2020): Valeric Acid, a Gut Microbiota Product, Penetrates to the Eye and Lowers Intraocular Pressure in Rats. *Nutrients* 12.

IF=4,55

b) lek. Karolina Ciepiazuk

Skrzypecki J, Huc T, **Ciepiazuk K**, Ufnal M (2019): Effect of TMAO, a Gut-Bacteria Metabolite, on Dry Eye in a Rat Model. *Curr Eye Res* 44: 651-656. IF – 1,75

Skrzypecki J, Huc T, **Ciepiaszuk K** (2019): Variability of Dry Eye Disease Following Removal of Lacrimal Glands in Rats. Adv Exp Med Biol 1153: 109-115. IF- 2,45

Skrzypecki J, **Ciepiaszuk K**, Gawryś-Kopczyńska M, Low-dose bevacizumab decreases ocular hypotensive effect of angiotensin II [published online ahead of print, 2020 Jun 22]. Curr Eye Res. 2020;1-8. doi:10.1080/02713683.2020.1780264 IF=1,75

c) lek. Karolina Stańska

Skrzypecki J, **Stanska K**, Grabska-Liberek I (2019): Patient-oriented mobile applications in ophthalmology. Clin Exp Optom 102: 180-183. IF-1,92

E. Udział w komitetach organizacyjnych międzynarodowych konferencji

a) Ophthalmology in Practice 2017, Warszawa

b) European Meeting of Young Ophthalmologists 2018, Kraków

F. Wykłady na konferencjach okulistycznych

a) Mędrca smartphone i oko. Czyli o rewolucji internetowej w okulistyce

Ophthalmology in Practice, Warszawa, 2017

b) Translaminar pressure gradient is increased in the upright body position in normotensive and hypertensive rats, European Society of Ophthalmology, Barcelona, 2017

G. Udział w programie patronackim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego dla uczniów liceum

W ramach programu patronackiego wygłosiłem wykład w II Liceum

Ogólnokształcącym im. Stefana Batorego w Warszawie pt. Luźno o okulistyce

H. Członkostwo w towarzystwach naukowych

Polskie Towarzystwo Okulistyczne

European Society of Cataract and Refractive Surgery

Warszawa, 09.07.2020

