

(20)

Poprawa funkcji bioelektrycznej uszkodzonej siatkówki oka po zastosowaniu wspomagającej terapii komórkowej. Doniesienie wstępne

Functional improvement of injured retina following the adjuvant stem cell-based therapy. Preliminary report

Anna Machalińska^{1,2}, Wojciech Lubiński², Krzysztof Penkala^{2,3}, Miłosz Kawa⁴, Bartłomiej Baumert⁴, Barbara Wiszniewska¹, Danuta Karczewicz², Bogusław Machaliński⁴

¹ Z Katedry i Zakładu Histologii i Embriologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
Kierownik: dr hab. n. med. Barbara Wiszniewska

² Z Katedry i Kliniki Okulistyki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Danuta Karczewicz

³ Z Katedry Inżynierii Systemów, Sygnałów i Elektroniki Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie
Kierownik: dr hab. inż. Roman Kaszyński, prof. ZUT

⁴ Z Zakładu Patologii Ogólnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bogusław Machaliński

Streszczenie:

Większość chorób narządu wzroku, które prowadzą do nieodwracalnej utraty widzenia, spowodowana jest degeneracją siatkówki. W ostatnich latach pojawiły się liczne doniesienia opisujące duży potencjał komórek macierzystych/ progenitorowych (KMP) szpiku kostnego wykorzystywany do odbudowy uszkodzonych tkanek i narządów. W tym nurcie podjęto również badania nad wykorzystaniem KMP w regeneracji uszkodzeń siatkówki oka.

Cel: celem pracy jest ocena funkcji bioelektrycznej uszkodzonej siatkówki oka po zastosowaniu terapii komórkowej w modelu mysim.

Materiał i metody: selektywne uszkodzenie chemiczne siatkówki oka myszy wywołano podaniem dożylnym jodanu sodu w jednorazowej, toksycznej dawce związku. Elektroretinogram błyskowy (ERG) wykonywano w kolejnych punktach czasowych po dożylniej infuzji syngenicznych liniowo ujemnych KMP izolowanych ze szpiku kostnego.

Wyniki: zastosowanie terapii komórkowej prowadziło do stopniowego wzrostu amplitudy fali b, począwszy od trzeciej doby od powstania uszkodzenia, co wskazuje na wyraźną poprawę funkcji bioelektrycznej siatkówki w obserwacji długoterminowej.

Wnioski: uzyskane przez nas wstępne wyniki świadczą o skuteczności zastosowanej terapii komórkowej jako procedury wspomagającej regenerację ostrego uszkodzenia siatkówki oka.

Słowa kluczowe:

szpik kostny, komórki macierzyste/ progenitorowe, jodan sodu, elektroretinogram błyskowy.

Summary:

Purpose: The purpose of this study was to appraise the functional response of damaged retina to the stem cell-based therapy in mice. The majority of disorders leading to the irreversible vision loss in the developed world is caused by retinal degeneration. Since, recent reports emphasized regenerative potential of bone marrow stem/ progenitor cells (SPCs), we investigated here the beneficial effect of intravenously administrated SPCs on regeneration of acutely injured retina

Material and methods: Selective chemical injury of murine retinas was induced by intravenous administration of sodium iodate (NaIO₃) in its toxic dose. Flash electroretinogram (ERG), was performed in different time points after infusion of bone marrow-derived and negative for lineage antigens population of SPCs.

Results: Stem cell-based therapy resulted in gradual increase of b- wave amplitude in ERG recordings starting from the 3rd day after NaIO₃ administration, what confirmed the improvement of retinal function in long-term observation.

Conclusions: Our preliminary findings revealed that the selected stem cell-based therapy employed in the adjuvant mode has been shown to be effective in supporting the retinal function recovery after acute retinal damage.

Key words:

bone marrow, stem/ progenitor cells, sodium iodate, flash electroretinogram.

Większość chorób narządu wzroku prowadzących do nieodwracalnej utraty widzenia spowodowana jest zwyrodnieniem siatkówki. Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, różnorodne formy genetycznie uwarunkowanych dystrofii plamki wciąż stanowią ogromne wyzwanie dla współczesnej okulistyki. Z uwagi na brak sku-

tecznego leczenia tych schorzeń poszukuje się alternatywnych metod terapii wykorzystujących patofizjologiczne mechanizmy endogennej regeneracji.

Komórki macierzyste/progenitorowe (KMP) stanowią heterogenną populację komórek, która charakteryzuje się dwiema istotnymi cechami: zdolnością do samoodnowy oraz zdolnością

wielokierunkowego różnicowania się (1). Wykorzystanie liczne komórek macierzystych w standardowych procedurach leczniczych dotyczy obecnie głównie krwiotwórczych komórek macierzystych oraz – w mniejszym stopniu – komórek macierzystych nabłonka. Nowe odkrycia dotyczące dynamicznie rozwijającego się obszaru medycyny regeneracyjnej zdecydowanie wpływają na zwiększenie możliwości skutecznej terapii nie tylko układu krwiotwórczego, ale i innych ważnych organów ludzkiego organizmu. W ostatnich latach pojawiło się wiele doniesień, w których opisano, jak duży potencjał tkwi w komórkach macierzystych szpiku kostnego, aby mogły służyć odbudowie uszkodzonych tkanek i narządów. W tym nurcie podjęto również badania nad wykorzystaniem KMP do regeneracji uszkodzeń siatkówki oka (2).

Model selektywnego uszkodzenia siatkówki oka z pomocą jodanu sodu (NaIO_3) znany jest od ponad 30 lat. Związek ten uszkadza wybiórczo nabłonek barwnikowy, prowadząc wtórnie do stopniowej atrofii głębszych warstw siatkówki. Mechanizm uszkodzenia może nieco się różnić u różnych gatunków zwierząt doświadczalnych. Ogólnie jednak jodan sodu prowadzi do destrukcji nabłonka barwnikowego w mechanizmie uszkodzenia enzymatycznego, zaburzenia zewnętrznej bariery krew-siatkówka oraz patologicznej reakcji chemicznej z melaniną (3). Uszkodzenie siatkówki dożylnie podanym jodanem sodu, z uwagi na charakterystykę uszkodzenia podobną do zaniku siatkówki obserwowanego w wielu jednostkach chorobowych, jak np. zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, zanik girlandowaty czy zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, pozwala na szczegółową analizę kinetyki uszkodzenia na poziomach zarówno morfologicznym, jak i funkcjonalnym. Na podstawie obserwacji histopatologicznych wykazano, że nasilenie i rozległość destrukcji siatkówki po podaniu jodanu sodu uzależnione są w głównej mierze od dawki zastosowanej substancji chemicznej. Modyfikując dawkę związku, można indukować różny zakres uszkodzenia, uzyskując zróżnicowane obrazy morfologiczny i czynnościowy. Zastosowanie jodanu sodu pozwoliło zatem na skonstruowanie użytecznego modelu badawczego, który jest wykorzystywany m.in. do oceny mechanizmów naprawczych nabłonka barwnikowego i siatkówki neurosensorycznej.

Cel

Celem pracy jest ocena funkcji bioelektrycznej uszkodzonej siatkówki oka po zastosowanej terapii komórkowej w modelu mysim. Selektywne uszkodzenie chemiczne siatkówki oka myszy wywołano podaniem dożylnym jodanu sodu w jednorazowej, toksycznej dawce związku. Elektroretinogram błyskowy (ERG) wykonywano w kinetyce czasu po infuzji syngenicznych liniowo ujemnych komórek macierzystych/progenitorowych izolowanych ze szpiku kostnego.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono na 5-tygodniowych, dojrzałych płciowo myszach szczepu wsobnego C57BL/6J o wadze 25-26 g. Zwierzęta utrzymywano w standardowych warunkach laboratoryjnych w cyklu światło-mrok 12 h/12 h w temperaturze 21°C. Wszystkie procedury przeprowadzane na zwierzętach uzyskały pozytywną opinię Lokalnej Komisji Bioetycznej.

Zwierzęta podzielono losowo na 2 grupy: kontrolną ($n = 5$) oraz doświadczalną ($n = 5$). Na pierwszym etapie doświad-

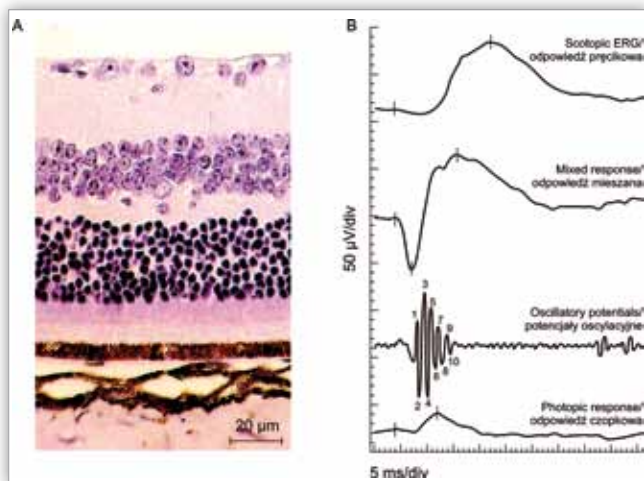
czenia myszom podano dożylnie 1% roztwór jodanu sodu (NaIO_3 , Sigma, USA) do pozagałkowego spłotu naczyń żylnych w dawce 40 mg/kg masy ciała. Dodatkowo myszom w grupie doświadczalnej w 1. dobie po uszkodzeniu siatkówki jodanem sodu podano dożylnie komórki macierzyste/progenitorowe liniowo ujemne (lin-) izolowane ze szpiku kostnego myszy z użyciem kolumn magnetycznych i zestawu przeciwciał – Lineage Cell Depletion Kit (Miltenyi Biotec, Auburn, CA, USA) – w liczbie 2 mln komórek. Na drugim etapie doświadczenia postępowano według podobnego schematu, przy czym dawkę jodanu sodu zmniejszono do 20 mg/kg.

Z uwagi na brak ustalonych standardów badania ERG w odniesieniu do myszy, a także podobieństwo siatkówki mysiej do siatkówki człowieka pod względem wzajemnego stosunku pręcików i czopków zdecydowaliśmy się na zaadaptowanie metodyki ERG stosowanej rutynowo u ludzi. Badanie ERG w warunkach adaptacji nocnej i dziennej wykonano w 3., 7., 18. i 28. dobie po podaniu jodanu sodu z użyciem systemu UTAS-E 2000 (LKC Technologies, Gaithersburg, USA) z zastosowaniem stymulacji całopolowej (Ganzfeld). Badanie przeprowadzono w znieczuleniu dootrzewnowym (ketaminą 87 mg/kg i ksylazyną 13 mg/kg) po uprzedniej adaptacji do ciemności (4 godziny) i rozszerzeniu źrenicy (1% atropiną). Ze względu na fakt, że jakość zapisu ERG zależy w dużym stopniu od temperatury ciała zwierzęcia, była ona ściśle kontrolowana za pomocą specjalnej maty grzewczej. Do uzyskania zapisu ERG zastosowano następujący układ odprowadzeń: i) elektroda czynna – elektroda rogówkowa w postaci soczewki kontaktowej z wmontowanym złotym pierścieniem (LKC, USA), ii) elektroda bierna – elektroda igłowa umieszczona podskórnie w okolicy czoła (LKC, USA), iii) elektroda uziemiająca – elektroda igłowa umieszczona podskórnie w okolicy ogona (LKC, USA). Odpowiedź pręcikową uzyskano poprzez stymulację siatkówki błyskiem tłumionym, białym (filtr neutralny 24 dB) w warunkach adaptacji do ciemności. Uśredniano 8 zapisów w odstępie 8 sekund. Odpowiedź mieszaną pręcikowo-czopkową wywołało standardowym, białym błyskiem światła w adaptacji nocnej. Uśredniano 2 zapisy w odstępie 28 sekund. Potencjały oscylacyjne otrzymano w adaptacji nocnej w odpowiedzi na błysk standardowy. Odpowiedź czopkową uzyskano po 10-minutowej adaptacji dziennej poprzez pobudzanie siatkówki pojedynczym standardowym błyskiem białym i uśrednienie 8 zapisów w odstępach 1 sekundy. We wszystkich badaniach używano filtru pasmowo-zaporowego do redukcji zakłóceń sieciowych. Próg odrzucania artefaktów ustawiono na 500 μV . Zastosowane pasmo przenoszenia wynosiło 0,05-1500 Hz.

Wyniki

Badanie ERG jest prostą i czułą metodą, która umożliwia obiektywną ocenę funkcji bioelektrycznej siatkówki. Krzywa zapisu ERG odzwierciedla zbiorczą odpowiedź pochodzącą z całej siatkówki, pozwala jednocześnie na wyodrębnienie czynności zarówno komórek pręcikowych, jak i czopkowych. Na rycinie 1. przedstawiono prawidłowy zapis ERG uzyskany w grupie zdrowych myszy.

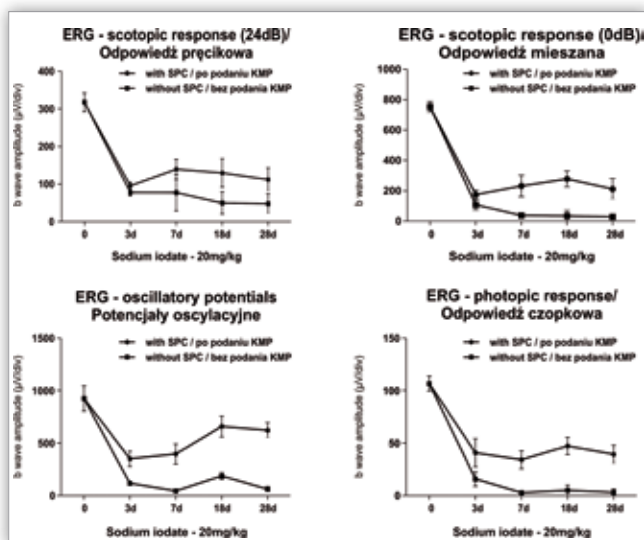
Na wstępie szczegółowej analizie poddano kinetykę zmian funkcjonalnych siatkówki po podaniu stosunkowo dużej dawki jodanu sodu – 40 mg/kg masy ciała. W 3. dobie po podaniu związku obserwowano całkowite wygaszenie zapisu ERG we



Ryc. 1. Obraz histologiczny prawidłowej siatkówki – a. Prawidłowy zapis ERG uzyskany w grupie zdrowych myszy – b.

Fig. 1. Histologic section of the healthy retina – a. Typical ERG responses recorded in the control group of mice – b.

wszystkich odpowiedziach w obu grupach myszy. W kolejnych dobach po podaniu jodanu sodu ERG nadal pozostawał wygaszony zarówno w grupie kontrolnej, jak i w grupie doświadczalnej, co wskazuje na trwałe pogorszenie funkcji siatkówki niezależnie od podania komórek macierzystych. Z uwagi na fakt, że stopień i rozległość uszkodzenia siatkówki oka po podaniu jodanu sodu zależą w dużej mierze od zastosowanej dawki związku, wysunięto hipotezę, że dawka substancji uszkadzającej była zbyt duża i doszło do nasilonej nekrozy siatkówki oka przekraczającej potencjał regeneracyjny podanych komórek. Za-

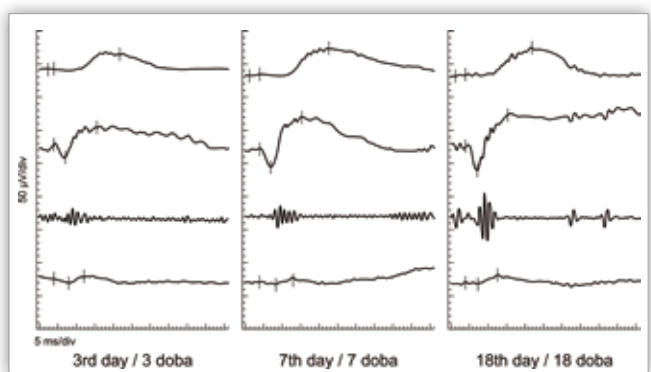


Ryc. 2. Kinetyka zmian amplitudy fali b w kolejnych punktach czasowych od uszkodzenia siatkówki jodanem sodu (20 mg/kg). Porównanie grupy myszy, którym aplikowano dodatkowo KMP, z grupą kontrolną myszy, u których nie stosowano wspomagającej terapii komórkowej. Przedstawiono wartości średnie ± odchylenie standardowe.

Fig. 2. The comparison of b-wave amplitudes after NaIO₃ injection in a lower (20mg/kg) dose over time. The graphs illustrate the changes in b-wave amplitudes in the group of mice additionally infused with stem/progenitor cells (SPC), compared to the control mice without subsequent stem cell-based therapy. The results are presented as mean ± SD.

stosowano zatem o połowę mniejszą dawkę NaIO₃ (20 mg/kg) i wykonano badanie ERG w kolejnych dobach po podaniu związku. Na rycinie 2. przedstawiono kinetykę zmian amplitudy fali b w kolejnych punktach czasowych od uszkodzenia jodanem sodu zarówno w grupie myszy, którym podano KMP, jak i w grupie myszy kontrolnych, którym nie podano KM.

Zastosowanie terapii komórkowej prowadziło do stopniowego wzrostu amplitudy fali b począwszy od trzeciej doby od uszkodzenia, co wskazuje na wyraźną poprawę funkcji bioelektrycznej siatkówki w obserwacji długoterminowej. Efekt ten widoczny był w odpowiedziach zarówno skotopowej, mieszanej, jak i fotopowej, a także w wielkości potencjałów oscylacyjnych. W grupie myszy kontrolnych, którym nie podano KMP, obserwowano utrzymujące się obniżenie amplitudy fali b, co wskazuje na stopniowe pogarszanie się czynności siatkówki i progresję uszkodzenia. Na rycinie 3. przedstawiono reprezentatywne zapisy ERG po podaniu KM w funkcji czasu.



Ryc. 3. Reprezentatywne zapisy ERG po podaniu KMP w funkcji czasu.

Fig. 3. The representative ERG responses recorded in different time points after stem/progenitor cells application.

Dyskusja

Szpiczek kostny postrzegany jest jako bogate źródło heterogenicznych populacji komórek macierzystych/progenitorowych. Oprócz krwiotwórczych komórek macierzystych zawiera również inne KMP ukierunkowane tkankowo oraz komórki macierzyste multi, czy pluripotencjalne, które wykazują zdolność do różnicowania się w inne tkanki (4). Zdolność komórek macierzystych szpiku kostnego do różnicowania się w komórki siatkówki wykazano w wielu modelach zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* (5,6).

Migracja komórek macierzystych i progenitorowych z rezerwuarów szpikowych regulowana jest poprzez interakcje hemokina–receptor chemokinowy. KMP mając na swojej powierzchni receptory dla SDF-1 (stromal derived factor 1), LIF (leukemia inhibitory factor), HGF (hepatocyte growth factor), VEGF (vascular/endothelial growth factor) oraz innych czynników chemotaktycznych, mogą być „przyciągane” zgodnie z gradientem stężeń w odpowiedzi na patofizjologiczny stres, którym jest uszkodzenie narządu. Komórki takie przyciągane są do uszkodzonej tkanki przez uwalnianie w miejscu uszkodzenia mediatorów i mogą następnie brać udział w jej regeneracji czy protekcji (7). Wykazano, że uszkodzony jodanem sodu RPE wydziela wiele czynników wzrostu, które odgrywają kluczową rolę w regulacji procesu migracji i zagnieżdżania się komórek macierzystych w miejscu uszkodzenia (8). W licznych badaniach doświadczalnych, które przeprowadzono w warunkach *in vitro*, potwierdzono, że komór-

ki izolowane z mysiego szpiku kostnego, wykazujące ekspresję wczesnych markerów siatkówkowych (MITF, Pax-6, Otx, Six-3), migrowały w kierunku nadszczu pochodzącego z uszkodzonego RPE (9). Uszkodzenie siatkówki zatem wydaje się krytyczne dla procesu zasiedlania zniszczonej części tkanki przez KM, co potwierdzają doniesienia wskazujące na bardzo niską inkorporację podawanych komórek macierzystych w obręb siatkówki zdrowego oka, które stanowi kontrolę (10). Wyniki te jednoznacznie sugerują, że tkankowo ukierunkowane KM i progenitorowe siatkówki obecne są w SK dorosłych osobników i mogą być przyciągane przez uszkodzony nabłonek barwnikowy siatkówki.

W niniejszej pracy bazując na modelu mysim, podejmujemy próbę opracowania nowego protokołu terapii uszkodzenia siatkówki z zastosowaniem liniowo ujemnych komórek izolowanych ze szpiku kostnego. Frakcja komórek liniowo ujemnych (lin-) pozbawiona jest komórek dojrzałych i różnicujących się i reprezentuje populację wzbogaconą w komórki macierzyste i progenitorowe. Komórki te podane dożylnie przyczyniły się do poprawy funkcji uszkodzonej siatkówki oka, którą oceniano badaniem ERG. Chociaż prowadzone są badania eksperymentalne, kwestia mechanizmów działania KM podanych do uszkodzonej siatkówki pozostaje otwarta. Sugeruje się, że korzystne efekty transplantacji *in vivo* mogą być związane z różnicowaniem się przeszczepionych KM w komórki nerwowe oraz tworzeniem międzykomórkowych połączeń synaptycznych. Wiele jednak wskazuje, że znaczącą rolę może odgrywać efekt humoralny (neurotroficzny) polegający na sekrecji przez przeszczepione komórki nerwowych czynników wzrostu (NGF – nerve growth factor, BDNF – brain derived neurotrophic factor, GDNF – glial driver neurotrophic factor, NT-3 – neurotrophin 3), które wspomagają przeżycie komórek nerwowych i nabłonka barwnikowego w warunkach uszkodzenia (11). Poznanie i zrozumienie podstawowych biologicznych mechanizmów, które leżą u podłoża obserwowanej poprawy funkcji siatkówki po podaniu komórek macierzystych, może mieć fundamentalne znaczenie w dalszym rozwoju tego rodzaju aplikacji.

Chociaż prowadzone są badania przedkliniczne, wiele pytań dotyczących terapii komórkowej w schorzeniach siatkówki pozostaje bez odpowiedzi. Niezwykle istotny dla efektywności terapii jest odpowiedni czas jej zastosowania. Nasze obserwacje dowodzą, że poprawę czynnościową uzyskaliśmy po zastosowaniu małej dawki jodanu sodu, jednocześnie obserwowaliśmy nieskuteczność terapii po podaniu dużej dawki związku. Może to wskazywać na ograniczenie zastosowania terapii komórkowej głównie w leczeniu początkowych stadiów chorób siatkówki lub też jej niewielkich uszkodzeń. Nie jest jednak wykluczone, że obserwowana poprawa funkcji bioelektrycznej uszkodzonej siatkówki wynika w dużej mierze z protekcyjnego wpływu czynników neurotroficznych, które są wydzielane przez napływające komórki szpikowe. Istnieje zatem prawdopodobieństwo, że podane KM mogą raczej hamować progresję zmian chorobowych siatkówki, niż uczestniczyć w procesie regeneracji istniejących już rozległych uszkodzeń. Bezpieczeństwo samego zabiegu podania komórek macierzystych to kolejna istotna kwestia. Z tych powodów procedury mało inwazyjne, takie jak podanie dożylnie KMP, wydają się potencjalnie korzystne, gdyż pozwalają na uniknięcie ryzyka miejscowego uszkodzenia siatkówki lub indukcji procesu zapalnego w miejscu transplantacji. Dotychczasowe doświadczenia potwierdzają, że terapia komórkowa w modelu autologicznym

wykazuje istotną przewagę nad transplantacją allogeniczną czy potencjalną aplikacją kliniczną embrionalnych KMP. Eliminuje ona bowiem ryzyko przeniesienia infekcji, immunologicznej niezgodności, indukcji nowotworu czy wątpliwości natury etycznej. Poważnym natomiast ograniczeniem zastosowania KMP autologicznych jest związane z wiekiem zmniejszenie się ich puli. Być może w niedalekiej przyszłości rozpowszechnienie idei przechowywania własnej krwi pępowinowej czy szpiku kostnego dla potrzeb medycyny regeneracyjnej sprawi, że pacjenci będą dysponowali stosunkowo łatwo dostępnymi, „młodymi” KMP (12).

Terapia komórkowa jest młodą i nowoczesną dziedziną medycyny, która w ostatnich latach rozwija się coraz dynamiczniej. Uzyskane przez nas wstępne wyniki mogą wskazywać na skuteczność zastosowanej terapii komórkowej jako procedury wspomagającej regenerację ostrego uszkodzenia siatkówki oka. Zanim zostaną wypracowane standardy leczenia, należy jednak zmierzyć się z wieloma trudnościami i ograniczeniami. Spośród najistotniejszych zagadnień i problemów należałoby wskazać optymalizację typu oraz źródła komórek zalecanego dla konkretnego schorzenia, zidentyfikowanie wszystkich czynników wpływających na przeżycie i prawidłowe różnicowanie się komórek uszkodzonej siatkówki, wypracowanie optymalnej drogi podawania komórek, opracowanie właściwej stymulacji korzystnych efektów neurotroficznych i modulacji odpowiedzi zapalnej. Oceniając w każdym przypadku potencjalne korzyści oraz ryzyko wystąpienia skutków niepożądanych, można będzie opracować algorytm postępowania w wybranych schorzeniach. Regeneracja uszkodzonych struktur siatkówki stawia przed medycyną jedno z najtrudniejszych wyzwań, jednakże istnieje nadzieja na znaczące postępy w rozwoju terapii komórkowej również na tym obszarze. Zaproponowana nowa strategia leczenia z wykorzystaniem komórek macierzystych i progenitorowych, po jej optymalizacji, może stać się w nieodległej przyszłości tematem prób klinicznych.

Praca realizowana w ramach Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego – Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka POIG.01.01.02-00-109/09-00.

Piśmiennictwo:

1. Machalińska A et al.: *Stem cells – new perspectives in the treatment of retinal disorders*. Klin Oczna 2006, 108, 471-474.
2. Machalińska A et al.: *Potential application of adult stem cells in retinal repair – challenge for regenerative medicine*. Curr Eye Res 2009, 34, 748-760.
3. Enzmann V, Row BW, Yamauchi Y, Kheirandish L, Gozal D, Kaplan HJ, McCall MA: *Behavioral and anatomical abnormalities in a sodium iodate-induced model of retinal pigment epithelium degeneration*. Exp Eye Res 2006, 82, 441-448.
4. Ratajczak MZ, Zuba-Surma EK, Machalinski B, Kucia M: *Bone-marrow-derived stem cells-our key to longevity?* J Appl Genet 2007, 48, 307-319.
5. Minamino K, Adachi Y, Yamada H, Higuchi A, Suzuki Y, Iwasaki M, Nakano K, Koike Y, Mukaide H, Kiriya N, Shigematsu A, Matsumura M, Ikehara S: *Long-term survival of bone marrow-derived retinal nerve cells in the retina*. Neuroreport 2005, 16, 1255-1259.
6. Harris JR, Fisher R, Jorgensen M, Kaushal S, Scott EW: *CD133 progenitor cells from the bone marrow contribute to retinal pigment epithelium repair*. Stem Cells 2009, 27, 457-466.

7. Kucia M, Wojakowski W, Reca R, Machalinski B, Gozdzik J, Majka M, Baran J, Ratajczak J, Ratajczak MZ: *The migration of bone marrow-derived non-hematopoietic tissue-committed stem cells is regulated in an SDF-1-, HGF-, and LIF-dependent manner*. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2006, 54, 121-135.
8. Harris JR, Brown GA, Jorgensen M, Kaushal S, Ellis EA, Grant MB, Scott EW: *Bone marrow-derived cells home to and regenerate retinal pigment epithelium after injury*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006, 47, 2108-2113.
9. Li Y, Reca RG, Atmaca-Sonmez P, Ratajczak MZ, Ildstad ST, Kaplan HJ, Enzmann V: *Retinal pigment epithelium damage enhances expression of chemoattractants and migration of bone marrow-derived stem cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006, 47, 1646-1652.
10. Chacko DM, Das AV, Zhao X, James J, Bhattacharya S, Ahmad I: *Transplantation of ocular stem cells: the role of injury in incorporation and differentiation of grafted cells in the retina*. Vision Res 2003, 43, 937-946.
11. Wang S, Lu B, Girman S, Duan J, McFarland T, Zhang QS, Grompe M, Adamus G, Appukuttan B, Lund R: *Non-invasive stem cell therapy in a rat model for retinal degeneration and vascular pathology*. PLoS One 2010, 15, e9200.
12. Machaliński B, Machalińska A, Paczkowska E: *Rola komórek macierzystych w procesie endogennej regeneracji ośrodkowego układu nerwowego na przykładzie wybranych schorzeń naczyniowych*. Post Biol Kom 2010, 37, 241-252.

Praca wpłynęła do Redakcji 05.10.2010 r. (1249)
Zakwalifikowano do druku 30.03.2011 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Anna Machalińska
Katedra i Klinika Okulistyki PUM
Al. Powstańców Wielkopolskich 72
70-110 Szczecin
e-mail: annam@sci.pam.szczecin.pl

X MIĘDZYNARODOWE SYMPOZJUM
SEKcji CHIRURGII ZAĆMY I CHIRURGII REFRAKCYJNEJ
POLSKIEGO TOWARZYSTWA OKULISTYCZNEGO



Sekcja Chirurgii Zaćmy
i Chirurgii Refrakcyjnej

PTO Polskie
Towarzystwo
Okulistyczne



Komunikat II

Termin Sympozjum: 29.09 – 1.10.2011 r.
Miejsce: Hotel Andel's, ul. Ogrodowa 17, 91-065 Łódź

Organizator: I i II Katedra Chorób Oczu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
Sekcja Chirurgii Zaćmy i Chirurgii Refrakcyjnej Polskiego Towarzystwa
Okulistycznego

Komitet Naukowy:

Przewodniczący: prof. dr hab. med. Wojciech Omulecki
Członkowie: prof. dr hab. med. Roman Goś, dr hab. med. Piotr Jurowski,
prof. dr hab. med. Wojciech Lubiński, dr hab. med. Ewa Mrukwa-Kominek,
prof. dr hab. med. Wanda Romaniuk, prof. dr hab. med. Jerzy Szaflik

Główne tematy Sympozjum:

- Soczewki wewnątrzgałkowe „premium”
- Postępy w fakoemulsyfikacji
- Nowe techniki chirurgii refrakcyjnej

Terminy nadsyłania prac: Nadsyłanie streszczeń plakatów oraz prac ustnych
do 31.07.2011 r. Termin nadsyłania filmów video do 15.07.2011 r.

Szczegółowe informacje dotyczące Sympozjum, rejestracji uczestników
oraz warunków nadsyłania prac znajdują Państwo na stronie:

www.cataracta2011.pl

W imieniu Komitetu Organizacyjnego oraz Komitetu
Naukowego mam zaszczyt zaprosić Państwa do udziału
w **X Międzynarodowym Sympozjum Sekcji Chirurgii
Zaćmy i Chirurgii Refrakcyjnej Polskiego Towarzystwa
Okulistycznego**, które odbędzie się w dniach
29.09 – 1.10.2011 r. w Łodzi, w hotelu Andel's.

Program sympozjum obejmie sesje plenarne, prezentacje
plakatowe oraz konkurs filmów video przedstawiających
szczególnie trudne zabiegi operacyjne.

Po raz pierwszy w ramach sympozjum własną sesję
zorganizuje Europejskie Towarzystwo Chirurgów
Zaćmy i Chirurgów Refrakcyjnych (ESCRS).

Łączę wyrazy szacunku,

prof. dr hab. med. Wojciech Omulecki
Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego

Kompleksowa obsługa sympozjum:
Esculap BTL Sp. z o.o., ul. Piotrkowska 276, 90-361 Łódź
Tel: 042 665 03 60, Fax: 042 665 03 51
www.esculapbtl.pl

