

(50)

# Współczesne poglądy na patogenezę zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

## *Current concepts in pathogenesis of age-related macular degeneration*

Agnieszka Kubicka-Trząska, Izabella Karska-Basta, Bożena Romanowska-Dixon

Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Katedry Okulistyki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

<b>Streszczenie:</b>	Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest wiodącą przyczyną utraty widzenia centralnego u starszych osób zamieszkałych w krajach wysoko rozwiniętych. Patogenezy tego schorzenia, prawdopodobnie wieloczynnikowej, wciąż nie wyjaśniono do końca. Według wielu nowych teorii i koncepcji podkreśla się, jak istotne znaczenie w patogenezie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem mają stres oksydacyjny, zaburzenia genetyczne i hemodynamiczne oraz procesy immunologiczne i zapalne. Dokładne poznanie tych zjawisk uwikłanych w rozwój zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem może w sposób istotny wpłynąć na stworzenie nowych kierunków postępowania we wczesnych i późnych stadiach tego schorzenia, zarówno w postaci zanikowej, jak i neowaskularnej.
<b>Słowa kluczowe:</b>	zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, patogeneza.
<b>Summary:</b>	Age-related macular degeneration is the leading cause of central blindness in elderly population of the western world. The pathogenesis of this disease, likely multifactorial, is not well known, although a number of theories have been put forward, including oxidative stress, genetic interactions, hemodynamic imbalance, immune and inflammatory processes. The understanding of age-related macular degeneration pathogenesis will give rise to new approaches in prevention and treatment of the early and late stages of both atrophic and neovascular age-related macular degeneration.
<b>Key words:</b>	age-related macular degeneration, pathogenesis.

### Wprowadzenie

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (age-related macular degeneration – AMD) po raz pierwszy opisali Hutchinson i Tay ponad 100 lat temu. W ostatnich latach AMD stało się poważnym problemem społecznym – jest najważniejszą przyczyną utraty widzenia centralnego u osób powyżej 50. roku życia zamieszkałych w krajach wysoko rozwiniętych (1). Patogeneza AMD obejmuje złożone interakcje czynników metabolicznych, funkcjonalnych, genetycznych, środowiskowych i pomimo prowadzonych na szeroką skalę badań doświadczalnych oraz klinicznych wciąż pozostaje niewyjaśniona. Zmiany w przebiegu tej choroby zachodzą w obrębie kompleksu: fotoreceptory – komórki nabłonka barwnikowego siatkówki (retinal pigment epithelium – RPE) – błona Brucha – choriokapilary (2). Wzajemne oddziaływanie na siebie tych struktur zapewnia prawidłowe funkcjonowanie siatkówki, a w szczególności jej najważniejszego obszaru – plamki. Do rozwoju choroby przyczyniają się ściśle powiązane ze sobą procesy, które zachodzą w tym kompleksie: lipofuscynogeneza, druzogeneza, lokalny proces zapalny i neowaskularyzacja (2–4).

### Cel

Celem pracy jest przegląd różnych teorii na temat patogenezy zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem oraz przedstawienie teorii współczesnych.

### Pierwotna dysfunkcja komórek RPE

Najstarsza teoria rozwoju zmian zwyrodnieniowych w plamce zakłada, że główną przyczyną powstania AMD jest

dysfunkcja komórek RPE. Komórki RPE, podobnie jak komórki centralnego systemu nerwowego, nie ulegają regeneracji. W starzejącym się organizmie te nieodnawiające się podczas życia człowieka komórki stają się z wiekiem mniej wydolne i pierwsze ulegają zwyrodnieniu, to z kolei prowadzi do zaburzeń czynnościowych i strukturalnych fotoreceptorów (5, 6). Komórki RPE pełnią wiele funkcji niezbędnych do aktywności czopków i pręcików, m.in. fagocytują szczytowe fragmenty zewnętrznych segmentów fotoreceptorów (photoreceptor outer segment – POS), które są nieustannie złuszczone w procesie widzenia. Zachodzący w fagolizosomach komórek RPE proces enzymatycznej degradacji złuszczonego fragmentu fotoreceptorów wraz z wiekiem ulega spowolnieniu, a „niestrawiony” materiał zostaje skumulowany w postaci złogów lipofuscyny, która stanowi marker starzenia się komórki (2–4, 7). Najgroźniejszymi z punktu widzenia etiopatogenezy AMD składnikami lipofuscyny są fosfolipidy i retinoidy, które w wyniku utleniania tworzą kompleksy o dużej cytotoxycywności. Takim związkiem jest na przykład bis-retinoid pirymidoniowy (A2E), który charakteryzuje się dużą fotoreaktywnością i cytotoxycywnością. Z całą pewnością nie pozostaje to bez wpływu na funkcjonowanie komórek RPE i tym samym komórek fotoreceptorowych (8, 9).

### Rola stresu oksydacyjnego

Wraz z wiekiem dochodzi do nadmiernej produkcji wolnych rodników tlenu i jednoczesnego osłabienia układu antyoksydacyjnego (10). Zważywszy, że AMD jest schorzeniem zależnym od wieku i występuje w populacji ludzi starszych, nie należy

pomijając znaczenia stresu oksydacyjnego w jego patomechanizmie. Powstające w komórkach RPE reaktywne formy tlenu dają początek następnym rodnikom, to może prowadzić do dysfunkcji komórek, a w konsekwencji do ich uszkodzenia i atrofii (10, 11). Siatkówka, a w szczególności jej okolica plamkowa, to obszar, w którym bardzo łatwo powstają reaktywne formy tlenu. W ludzkim organizmie bowiem właśnie w plamce indeks zużycia tlenu jest najwyższy. Ponadto istotne znaczenie mają również: oddziaływanie promieniowania, zwłaszcza z pogranicza kolorów niebieskiego i bliskiego mu nadfioletu, obecność wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w błonach komórek fotoreceptorowych podatnych na działanie reaktywnych form tlenu, odkładanie się złogów lipofuscyny, przyczyniające się do nasilania stresu oksydacyjnego, oraz naturalnie występujące chromofory, czyli fotouwrażliwiacze takie jak rodopsyna i melanina (12, 13). Należy także wspomnieć o wynikach badań histologicznych oraz klinicznych, które wykazały, że gęstość barwników plamkowych, luteiny i zeaksantyny, „wymiatających” wolne rodniki tlenu i zmniejszających peroksydację fosfolipidów komórek fotoreceptorowych, jest istotnie obniżona w oczach zajętych AMD, to potwierdza udział stresu oksydacyjnego w patogenezie tego schorzenia (14).

#### Udział czynników genetycznych

W ostatniej dekadzie zidentyfikowano wiele genów, których mutacje mogą być odpowiedzialne za rozwój AMD (15–19). Ocena korelacji polimorfizmu tych genów z występowaniem AMD wskazała na istnienie takiej zależności, przy czym jednocześnie występowanie kilku mutacji zwiększa ten wskaźnik, jednak nie na tyle, aby wysunąć tezę, że u osoby genetycznie predysponowanej rozwinię się choroba. W związku z powyższym oprócz predyspozycji genetycznej muszą wystąpić dodatkowe czynniki sprzyjające rozwojowi AMD. Uważa się, że geny – albo poprzez wzajemne oddziaływanie na siebie, albo w wyniku niezależnego oddziaływania – predysponują do podatności organizmu na czynniki środowiskowe. Mnogość czynników genetycznych i środowiskowych oraz liczne skomplikowane interakcje zachodzące między nimi odpowiadają za znaczną heterogenność obrazu klinicznego i procesów patologicznych w przebiegu AMD (15). Zidentyfikowano kilkadziesiąt genów, których polimorfizm w różny sposób może się przyczyniać do rozwoju AMD, i poddano je analizie. Wśród nich najsilniejszy związek z AMD wykazały geny kodujące białka układu dopełniacza, takie jak gen kodujący czynnik H (complement factor H – CFH), geny kodujące białka dopełniacza czynnik B i C2 oraz gen kodujący konwertazę C3 (15–19). Wydaje się, że w odniesieniu do patogenezy AMD najważniejszy z ww. grupy jest gen kodujący CFH. Jego polimorfizm Y402H, powodujący nadreaktywność drogi alternatywnej dopełniacza, prowadzi do niszczenia własnych komórek, w tym m.in. komórek RPE, występuje u około 50% chorych na AMD (19). W badaniach epidemiologicznych udowodniono, że wystąpienie tej mutacji zwiększa ryzyko rozwoju AMD: 2–4-krotnie u heterozygot oraz 3–5-krotnie u homozygot (15). Udowodniono także, że pacjenci będący homozygotycznymi nosicielami zmutowanego genu *CFH* gorzej odpowiadają na leczenie bewacyzumabem (17). Najnowsze badania wykazują ponadto istotną zależność między genem *SERPING1* (*serpin peptidase inhibitor, clade G*) odpowiedzialnym za ekspresję inhibitora czynnika C1

a AMD (19). Do innych genów, których związek z AMD wydaje się potwierdzony, należą: *ARMS2* (*age-related maculopathy susceptibility-2*), *HTRA1* (*high temperature required factor A-1*), *VEGF* (*vascular endothelial growth factor*), *ACE* (*angiotensin converting enzyme*), *ApoE* (*apolipoprotein E*), *SOD2* (*superoxide dismutase 2*), *PON* (*paraoxonase*), *ABCA4* (*ATP-binding cassette subfamily A, member 4*) oraz *CX3CR1* (*chemokine CX3C*), przy czym te dwa ostatnie mają związek głównie z suchą postacią AMD. Ważną rolę w rozwoju AMD może także odgrywać polimorfizm wielu innych genów (20, 21) (tab. I).

O udziale czynników genetycznych w patomechanizmie AMD świadczy to, że u ponad 20% tych pacjentów wywiad rodzinny jest dodatni, a w badaniach bliźniąt cechy kliniczne AMD wykazano u 100% bliźniąt monozygotycznych i u 25% bliźniąt dizygotycznych (23). Zgodnie z danymi z piśmiennictwa obciążenie dziedziczne AMD może sięgać nawet 75% (16, 18, 21).

Uważa się, że wprowadzenie w przyszłości rutynowych badań genetycznych u osób znajdujących się w grupie ryzyka rozwoju AMD pozwoli na określenie fenotypu oraz prognozowanie przebiegu choroby. U chorych z rozwiniętymi już objawami AMD ocena statusu genetycznego może stanowić ważny biomarker choroby określający potencjalną odpowiedź pacjenta na stosowane leczenie, dzięki niemu zatem wybór terapii tego schorzenia będzie można rozpatrywać indywidualnie.

#### Udział mechanizmów naczyniowych

W latach osiemdziesiątych ubiegłego stulecia Friedman i wsp. wysunęli koncepcję, że rozwój AMD jest wynikiem zaburzeń hemodynamicznych, których przyczyną jest wzrost sztywności naczyń naczyniówki (22). Zaobserwowali oni także wzrost oporu naczyniowego w krążeniu mózgowym u chorych na AMD. Na podstawie wyników badania kolorowej ultrasonografii dopplerowskiej wykazali, że w przypadku, kiedy opór w naczyniach naczyniówki jest większy niż w krążeniu mózgowym, dochodzi do zmniejszenia przepływu naczyniówkowego i wzrostu gradientu osmotycznego, który przewyższa zdolności kompensacyjne komórek RPE, to w konsekwencji prowadzi do kumulacji produktów przemiany materii w postaci druzów i/lub zaników RPE i choriokapilarów. Kiedy zaś opór naczyniówkowy wzrasta w mniejszym stopniu niż opór w naczyniach centralnego systemu nerwowego, obserwuje się większe ciśnienie perfuzji, które prowadzi do surowiczego odwarstwienia RPE i w konsekwencji do rozwoju CNV.

Badania kliniczne, które przeprowadzono nieco później niż ww., potwierdziły istnienie zaburzeń hemodynamicznych w oczach dotkniętych AMD. Wyniki badania angiografii fluoresceinowej (fluorescein angiography – FA) dowiodły, że ponad normę wydłużył się czas wypełniania łożyska naczyń naczyniówki oraz naczyń tętniczych siatkówki (23). Ross i wsp. przeprowadzili badanie FA, które zobrazowało więcej niż normalnie obszarów opóźnionego wypełniania naczyniówkowego działu wodnego plamki (presumed macular watershed filling – PMWF), który charakteryzował się wczesną hipofluorescencją odpowiadającą hipoperfuzji (24). Obszar ten występował w 59% oczu z CNV, dla porównania w oczach pacjentów z grupy kontrolnej stwierdzono go tylko w 15% przypadków. Z kolei Grunwald i wsp. w badaniu dopplerowskim stwierdzili istnienie zależności między nasileniem objawów AMD a zmniejszeniem przepływu krwi w okolicy dołka, jego prędkości i objętości (25).

Nazwa genu/ Gene	Lokalizacja genu/ Gene locus	Funkcja genu/ Gene function	Effekt mutacji genu/ Effect of gene mutation
CFH	1q	koduje czynnik H układu dopełniacza/ codes for factor H of complement system	nadmierna aktywacja drogi alternatywnej układu dopełniacza/ the hyperactivation of alternative pathway of complement system
BF/C2	6p	koduje składowe dopełniacza: białko B i C2/ codes for factors B and C2 of complement system	nadmierna aktywacja drogi alternatywnej układu dopełniacza/ the hyperactivation of alternative pathway of complement system
C3	19p	koduje konwertazę C3, która prowadzi do rozszczepienia C3 na C3a i C3b. Białko C3b współtworzy konwertazę C5 kalizującą rozpad C5 na C5a i C5b, który inicjuje kaskadową reakcję tworzenia kompleksu atakującego błonę (membrane attack complex -MAC)/ codes for C3 convertase which catalyzes the proteolytic cleavage of C3 into C3a and C3b. The C3b protein then activates C5 convertase which catalyzes the proteolysis of C5 into C5a and C5b. The latter eventually initiates the cascade reaction of membrane attack complex (MAC) formation	zwiększa ryzyko wystąpienia AMD/ increases the risk of AMD
SERPING1	11q	koduje białko inhibitorowe czynnika C1/ codes for C1 inhibitor	nadmierna aktywacja klasycznej drogi układu dopełniacza/ the hyperactivation of classic pathway of complement system
ARMS2	10q	koduje białko znajdujące się w elipsoidalnym regionie fotoreceptorów zawierającym najwięcej mitochondriów/ codes for a protein located in a elipsoidal region of photoreceptors rich in mitochondria	zwiększa ryzyko wystąpienia AMD/ increases the risk of AMD
HTRA1	10q	koduje białko należące do rodziny proteaz serynowych szoku cieplnego/ codes for a protein belonging to the family of thermal shock serine proteases	inicjuje proces neowaskularyzacji poprzez nasilenie degradacji komponentów macierzy zewnątrzkomórkowej/ initiates the neovascularization due to degradation of extracellular matrix components
ApoE	19q	koduje białko regulujące stężenie cholesterolu w surowicy krwi, stanowi stały element druzów/ codes for a protein regulating serum cholesterol level, a compound of drusen	obecność allele ε2 ma związek z większym ryzykiem wystąpienia AMD/ the presence of ε2 allele is associated with the increased risk of AMD
SOD2	6q	koduje dysmutazę ponadtlenkową, enzym o właściwościach antyoksydacyjnych/ codes for superoxide dismutase, an antioxidative enzyme	wzrost aktywności enzymu nasila stres oksydacyjny, prowadząc do rozwoju AMD/ the enzyme hyperreactivity aggravates the oxidative stress resulting in AMD development
CX3CR1	3q	koduje zlokalizowane na powierzchni makrofagów białko receptorowe dla chemokin, które regulują migrację komórek do różnych przedziałów uszkodzonych tkanek/ codes for a macrophage receptor protein which binds the chemokines regulating cells migration	zmniejsza zdolność do chemotaksji, prowadząc do zmniejszenia fagocytozy lipofuscyny, sprzyja tworzeniu się druzów w plamce/ decreases the chemotaxis and phagocytosis of lipofuscin, promotes drusen formation
IL-6	7p	koduje interleukinę 6/ codes for interleukin-6	wysokie stężenie IL-6 wiąże się z progresją AMD/ high IL-6 level is associated with AMD progression
CRP	1q	koduje białko C-reaktywne/ codes for C-reactive protein	wysokie stężenie białka wiąże się z progresją AMD/ high CRP level is associated with AMD progression
VEGF	6p	koduje czynnik wzrostu śródbłonki naczyń/ codes for vascular endothelial growth factor	inicjuje i podtrzymuje rozwój CNV/ initiates and controls CNV development
ACE	17q	koduje enzym konwertujący angiotensynę I do angiotensyny II, ma związek z procesem patologicznej neowaskularyzacji w przebiegu retinopatii cukrzycowej/ codes for the enzyme converting angiotensin I to angiotensin II and is associated with pathological neovascularization in diabetic retinopathy	polimorfizm tego genu prawdopodobnie pełni funkcję ochronną w przebiegu AMD/ this gene polymorphism probably plays a protective role against the AMD

**Tab. I.** Najważniejsze geny powiązane z patogenezą zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.

**Tab. I.** The most important genes associated with the pathogenesis of age-related macular degeneration.

### Rola zapalenia i układu immunologicznego

W 2001 roku Hageman i wsp. opublikowali hipotezę o udziale zapalenia w biogenezie druzów – pierwszego widocznego na dnie oka objawu AMD (26). Odkrycie to stało się prawdziwym przełomem i rzuciło zupełnie nowe światło na etiopatogenezę tego schorzenia, w której znaczącą rolę zaczął odgrywać układ immunologiczny. Obecnie uważa się, że kluczową i nadrzędną rolę w inicjowaniu patologicznej reakcji zapalnej w przebiegu AMD pełni układ dopełniacza, będący istotnym elementem wrodzonej odpowiedzi immunologicznej (27, 28). Pobudzenie układu dopełniacza, który obejmuje grupę około 30 białek, może przebiegać trzema drogami – klasyczną, lektynową oraz alternatywną, przy czym uważa się, że droga alternatywna stanowi potencjalny czynnik rozwoju AMD (28). Wszystkie drogi aktywacji układu dopełniacza prowadzą do powstania konwertazy białka C3, które inicjuje kaskadową reakcję tworzenia się kompleksu atakującego błonę komórkową (membrane attacking complex – MAC). Ostateczny efekt aktywacji układu dopełniacza to liza komórki, mobilizacja komórek zapalnych oraz wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych (29).

Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych dowiodły obecności w komórkach RPE oraz w naczyniówce myszy kompleksów zawierających składową dopełniacza C5 oraz immunoglobulinę IgG. Kompleksy te można było zaobserwować również w oczach ludzi chorujących na AMD (30). Badania histopatologiczne gałek ocznych chorych na AMD oraz analiza biochemiczna i histochemiczna składu druzów wykazały występowanie w nich wielu elementów układu immunologicznego: białek układu dopełniacza C3a, C5a, pełniących rolę anafilatoksyn o silnym działaniu prozapalnym, czynnika CFH, cząsteczki zgodności tkankowej MHC klasy II, kompleksu atakującego błonę (MAC) oraz immunoglobulin podklasy G. Ponadto wykazano występowanie witronektyny i apolipoproteiny E, które odgrywają ważną rolę jako mediatory odpowiedzi zapalnej (31). Wśród białek budujących druzy zidentyfikowano fibronektynę, integryny, protrombinę, alfa-1-antytrypsynę i amyloid P, dwa ostatnie spośród wymienionych są białkami ostrej fazy. Druzy zatem są odzwierciedleniem miejscowego pobudzenia reakcji zapalnej i immunologicznej w odpowiedzi na pojawiające się wraz z wiekiem uszkodzenie komórek RPE (30, 31). Wyniki badań doświadczalnych wykazały także kluczowe znaczenie układu dopełniacza w progresji zmian zwyrodnieniowych i w rozwoju CNV, objawu charakterystycznego dla wysiękowej postaci AMD. Aktywacja kaskady dopełniacza pobudza bowiem wydzielanie wielu czynników o właściwościach proangiogennych: VEGF, bFGF, TGF- $\beta$ 2 (32). Aktywacja układu immunologicznego wiąże się z napływem komórek zapalnych w rejonie podsiatkówkowym, ich kumulacją i aktywacją. Uważa się, że zwłaszcza makrofagi mogą produkować czynniki proangiogenne, ten proces prowadzi do zachwiania równowagi między czynnikami pro- a antyangiogennymi – na korzyść tych pierwszych – i sprzyja nowotworzeniu się naczyń. Kolejnym dowodem potwierdzającym zaangażowanie układu immunologicznego w patogenezę AMD jest obecność w surowicy krwi u chorych na AMD krążących przeciwciał przeciwsiatkówkowych – ich miano istotnie maleje w trakcie leczenia doszkliskowymi iniekcjami czynnika anty-VEGF (33).

Chociaż w patogenezę AMD są zaangażowane mechanizmy zapalne, z całą pewnością nie jest ono klasyczną chorobą za-

palną oka, taką jak np. zapalenie błony naczyniowej. Proces zapalny w przebiegu AMD „tli” się. Mechanizmy obronne cechuje bardzo niski stopień aktywności, to nie pozwala na skuteczne zahamowanie rozwijającej się patologii (34, 35). Tego typu stan zapalny określany jest mianem parazapalenia (para-inflammation), które pojawia się jako odpowiedź tkanki na przewlekłe działanie szkodliwych czynników takich jak np. stres oksydacyjny lub jest inicjowane przez zaburzenia czynnościowe samych komórek podlegających procesowi degeneracji (35, 36). Jest to tkankowa odpowiedź adaptacyjna, która ma na celu utrzymanie tkankowej homeostazy. W przypadku, kiedy jednak działanie bodźców stresowych jest przewlekłe i nasila się dysfunkcja komórek, przybiera ono bardziej intensywną formę i prowadzi do dalszej utraty funkcji komórek i ich uszkodzenia, degeneracji i w rezultacie śmierci.

Za tym, że w patogenezie AMD biorą udział zapalenie i reakcje immunologiczne, przemawiają także wyniki badań genetycznych, według nich wspomniany wcześniej polimorfizm genów kodujących białka CFH, CFB/C2 i C3 oraz genu *SERPING1* przyspiesza rozwój AMD i wskazuje na aktywację układu dopełniacza (15–21). Zmiana budowy genu prowadzi do zmiany ekspresji białka, to skutkuje zaburzeniami struktury białka oraz jego funkcji i w rezultacie prowadzi do nadmiernej aktywacji układu immunologicznego.

Także histopatologiczne badanie chirurgicznie usuniętych poddołkowych błon neowaskularnych wykazało, że są w nich obecne liczne komórki zapalne: makrofagi, komórki tuczne i limfocyty (37). Stwierdzono również, że ekspresja naczyniowego czynnika wzrostu komórek śródbłonka (VEGF), głównej cytokiny zaangażowanej w proces angiogenezy, jest proporcjonalna do liczby komórek zapalnych obecnych w kompleksie CNV (37).

### Rola zakażenia *Chlamydia pneumoniae*

W świetle opublikowanych w ostatnim czasie badań nie można wykluczyć przebytego zakażenia *Chlamydia pneumoniae* jako czynnika uruchamiającego lokalne mechanizmy układu odpornościowego w postaci jego pierwszej linii obrony, tj. układu dopełniacza, może ono być jedną z przyczyn rozwoju trzech chorób związanych z wiekiem: miażdżycy, choroby Alzheimera oraz AMD. Przeciwciała przeciwko *Chlamydia pneumoniae* występują u 50–80% populacji dorosłych na świecie (38). Kalayoglu i wsp. oraz Robman i wsp. wykazali, że obecność w surowicy krwi przeciwciał przeciwko *Chlamydia pneumoniae* koreluje ze zwiększonym ryzykiem rozwoju i progresji AMD (38, 39). Badania immunohistochemiczne oraz badanie PCR przeprowadzone u chorych na AMD potwierdziły obecność *Chlamydia pneumoniae* we fragmentach 4 spośród 9 usuniętych chirurgicznie podsiatkówkowych błon neowaskularnych. Dla porównania w błonach niezwiązanych z AMD w żadnym przypadku nie stwierdzono obecności tego mikroorganizmu (39). Znane są również publikacje, w których nie opisano takiej zależności (40). Potwierdzenie udziału tego drobnoustroju w patogenezie AMD zatem wymaga dalszych badań.

### Podsumowanie

Chociaż dzisiaj dostępnych jest wiele leków, które są stosowane w terapii wysiękowej postaci AMD, żaden z nich nie jest

w pełni skuteczny, a postępowanie terapeutyczne ma na celu spowolnienie procesu utraty widzenia centralnego.

Idealna terapia AMD to taka, która będzie skierowana bezpośrednio na czynnik indukujący/czynniki indukujące chorobę, a nie na końcowy produkt już uruchomionej „machiny” skomplikowanych reakcji zapalnych i immunologicznych, które – jak się wydaje – odgrywają kluczową rolę w patogenezie AMD. Dlatego też dokładne poznanie zjawisk uwikłanych w rozwój AMD może w sposób istotny wpłynąć na stworzenie nowych terapii stosowanych we wczesnych i późnych stadiach obu postaci tego schorzenia – zarówno zanikowej, jak i neowaskularnej.

## Piśmiennictwo

- Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR: *The epidemiology of age-related macular degeneration*. Am J Ophthalmol. 2004; 137(3): 486–495.
- Nowak JZ, Bienias W: *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD): etiopatogeneza i strategie terapeutyczne*. Postępy Hig Med Dośw. 2007; 61: 83–94.
- Nowak JZ: *Rola lipofuscyny w etiopatogenezie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)*. Mag Okul. 2005; 2: 103–114.
- Sparrow JR, Boulton M: *RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology*. Exp Eye Res. 2005; 80(5): 595–606.
- Ng KP, Gugiu B, Renganathan K, Davies MW, Gu X, Crabb JS, et al.: *Retinal pigment epithelium lipofuscin proteomics*. Mol Cell Proteomics. 2008; 7(7): 1397–1405.
- Warburton S, Southwick K, Hardman RM, Secrest AM, Grow RK, Xin H, et al.: *Examining the proteins of functional retinal lipofuscin using proteomic analysis as a guide for understanding its origin*. Mol Vis. 2005; 15: 1122–1134.
- Nowak JZ, Wiktorowska-Owczarek A: *Neowaskularyzacja w tkankach oka: mechanizmy i rola czynników proangiogenywnych*. Klin Oczna. 2004; 106(1–2): 90–97.
- Zhou J, Jang YP, Kim SR, Sparrow JR: *Complement activation by photooxidation products of A2E, a lipofuscin constituent of the retinal pigment epithelium*. Proc Natl Acad Sci. USA 2006; 103(44): 16182–16187.
- Zhou J, Kim SR, Westlund BS, Sparrow JR: *Complement activation by bis-retinoid constituents of RPE lipofuscin*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; 50(3): 1392–1399.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J: *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease*. Int J Biochem Cell Biol. 2007; 39: 44–84.
- Janik-Papis K, Ulińska M, Krzyżanowska A, Stoczyńska E, Borucka AI, Woźniak K, et al.: *Mechanizmy oksydacyjne w patogenezie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem*. Klin Oczna. 2009; 111(4–6): 168–173.
- SanGiovanni JP, Chew EY: *The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina*. Prog Retin Eye Res. 2005; 24: 87–138.
- Sparrow JR, Nakanishi K, Parish CA: *The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000; 41: 1981–1989.
- Zarbin MA: *Pathogenesis of age-related macular degeneration*. [w:] Bandello F, Querques G: *Medical retina*. ESASO Course Series, Basel, Karger 2012, vol. 1, 125–153.
- Nowak JZ, Antoniak K: *Udział genów w etiopatogenezie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)*. Magazyn Lekarza Okulisty 2008; 2(1): 44–53.
- Francis PJ, Hamon SC, Ott J, Weleber RG, Klein ML: *Polymorphisms in C2, CFB and C3 are associated with progression to advanced age-related macular degeneration associated with visual loss*. J Med Genet. 2009; 28(1): 1–18.
- Seitsonen S, Järvelä I, Meri S, Tommila P, Ranta P, Immonen I: *Complement factor H Y402H polymorphism and characteristics of exudative age-related macular degeneration lesions*. Acta Ophthalmol. 2008; 86(4): 390–394.
- Ermi S, Jomary C, Mullins R, Cree A, Chen X, Macleod A, et al.: *Association between the SERPING1 gene and age-related macular degeneration: a two stage case-control study*. Lancet 2008; 372: 1828–1834.
- Stankiewicz A, Figurska M: *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem. Przewodnik diagnostyki i terapii*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010, 9–16.
- Wylęgała E, Teper S, Piłat J: *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2011, 13–21.
- Myers SM: *A twin study on age-related macular degeneration*. Trans Am Ophthalmol Soc. 1994; 92: 775–884.
- Friedman E, Krupsky S, Lane A, Oak S, Friedman E, Egan K, et al.: *Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration*. Ophthalmology 1995; 102: 640–646.
- Friedman E: *A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration*. Am J Ophthalmol. 1997; 124: 677–682.
- Ross R, Barofsky J, Cohen G, Baber W, Palao S, Gitter K: *Presumed macular choroidal watershed vascular filling, choroid at neovascularization, and systemic vascular disease in patients with age-related macular degeneration*. Am J Ophthalmol. 1998; 125: 71–80.
- Grunwald J, Hariprasad S, DuPont J, Maguire M, Fine S, Brucker A, et al.: *Foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39(2): 385–390.
- Hageman GS, Luthert PJ, Chang NHV, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF: *An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration*. Prog Retin Eye Res. 2001; 20(6): 705–732.
- Parmeggiani F, Sorrentino FS, Romano MR, Costagliola C, Semeraro F, Incorvaia C, et al.: *Mechanism of inflammation in age-related macular degeneration: an up-to-date on genetic landmarks*. Mediators Inflamm. 2013; 2013: 435607–435610.
- Weber BH, Charbel Issa P, Pauly D, Herrmann P, Grassmann F, Holz FG: *The role of the complement system in age-related macular degeneration*. Dtsch Arztebl Int. 2014; 111(8): 133–138.
- Buschini E, Piras A, Nuzzi R, Vercelli A: *Age-related macular degeneration and drusen: neuroinflammation in the retina*. Prog Neurobiol. 2011; 95(1): 14–25.
- Sarks S, Cherepanoff S, Killingsworth M, Sarks J: *Relationship of basal laminar deposit and membranous debris to the clinical presentation of early age-related macular degeneration*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48(3): 986–977.

31. Crabb JW, Miyagi M, Gu X, Shadrach K, West KA, Sakaguchi H, et al.: *Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration*. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99(23): 14682–14687.
32. Bora PS, Sohn JH, Cruz JM, Jha P, Nishihori H, Wang Y, et al.: *Role of complement and complement membrane attack complex in laser-induced choroidal neovascularization*. J Immunol. 2005; 174(1): 491–497.
33. Kubicka-Trzaska A, Wilańska J, Romanowska-Dixon B, Sannak M: *Circulating anti-retinal antibodies predict the outcome of anti-VEGF therapy in patients with exudative age-related macular degeneration*. Acta Ophthalmol. 2012; 90(1): 21–24. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02237.x.
34. Xu H, Chen M, Forrester JV: *Para-inflammation in the aging retina*. Prog Retin Eye Res. 2009; 28(5): 348–368.
35. Augustin AJ, Kirchof J: *Inflammation and the pathogenesis of age-related macular degeneration*. Expert Opin Ther Targets. 2009; 13(6): 641–651.
36. Nowak JZ, Waszczyk M: *Rola zapalenia i układu dopełniacza w etiopatogenezie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)*. Magazyn Okulistyczny 2006; 3: 142–151.
37. Grossniklaus HE, Miskala PH, Green WR, Bressler SB, Hawkins BS, Toth C, et al.: *Histopathologic and ultrastructural features of surgically excised subfoveal choroidal neovascular lesions: submacular surgery trials report no. 7*. Arch Ophthalmol. 2005; 123: 914–921.
38. Robman L, Mahdi OS, Wang JJ, Burlutsky G, Mitchell P, Byrne G, et al.: *Exposure to Chlamydia pneumoniae infection and age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48: 4007–4011.
39. Kalayoglu MV, Bula D, Arroyo J, Gragoudas ES, D'Amico D, Miller JW: *Identification of Chlamydia pneumoniae within human choroidal neovascular membranes secondary to age-related macular degeneration*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005; 243: 1080–1090.
40. Haas P, Steindl K, Schmid-Kubista KE, Aggermann T, Krugluger W, Hageman GS, et al.: *Complement factor H gene polymorphisms and Chlamydia pneumoniae infection in age-related macular degeneration*. Eye (Lond) 2009; 23(12): 2228–2232.

Praca wpłynęła do Redakcji 29.05.2014 r. (1472)  
Zakwalifikowano do druku 02.11.2014 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):  
dr hab. n. med. Agnieszka Kubicka-Trzaska  
Katedra Okulistyki, Klinika Okulistyki i Onkologii  
Okulistycznej UJ CM  
ul. Kopernika 38 31-501 Kraków  
e-mail: akubicka@onet.pl

**Redakcja kwartalnika medycznego OKULISTYKA  
i czasopisma KONTAKTOLOGIA  
i OPTYKA OKULISTYCZNA**

**e-mail: ored@okulistyka.com.pl**