

(24)

Zmienność genetyczna układu dopełniacza w patogenezie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

The genetic variability of complement system in pathogenesis of age-related macular degeneration

Agnieszka Kubicka-Trząska¹, Izabella Karska-Basta¹, Sylwia Dziedzina², Marek Sanak²

¹ Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Katedry Okulistyki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

² Zakład Biologii Molekularnej i Genetyki Klinicznej II Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marek Sanak

Streszczenie:

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest wiodącą przyczyną nieodwracalnego uszkodzenia widzenia centralnego u osób powyżej 50. roku życia w krajach rozwiniętych. Ta choroba ma złożoną patogenezę, w którą są zaangażowane czynniki środowiskowe, immunologiczne, a także genetyczne. Układ dopełniacza bierze udział w patogenezie wielu schorzeń, a w ostatnim czasie wykazano, że warianty kilku genów kodujących białka układu dopełniacza, tj.: czynnik H (CFH), B (CFB), C2 oraz C3, są zaangażowane w patogenezę zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Powiązania między tymi wariantami genów a zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem różnią się w zależności od częstości ich występowania w określonej populacji. Najsilniejszy związek wykazano między zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem a polimorfizmem Y402H rs1061170 genu *CFH*, który zidentyfikowano u od 30% do 50% chorych na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem rasy kaukaskiej i który jest czynnikiem ryzyka rozwoju choroby. Badania kliniczne wykazały, że wariant genu czynnika C3 Arg102Gly (SNP rs2230199) również wykazuje silny związek z rozwojem tej choroby. Inne rzadsze warianty genu *C3* (Lys155Gln, Lys65Gln, Arg735Trp, Ser1619Arg) także promują jej rozwój. Z kolei warianty E318D i IVS10 genu czynnika C2 oraz L9H i R32Q CFB pełnią funkcje ochronne wobec choroby, ale głównie u przedstawicieli rasy kaukaskiej.

Występowanie różnych wariantów genowych u chorych na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem wskazuje na rosnącą rolę w diagnostyce tego schorzenia badań genetycznych, których opracowanie pozwoli w przyszłości na określenie podtypu tej choroby. Jak się wydaje, to może mieć związek z występowaniem w danej populacji odmiennych polimorfizmów genetycznych oraz oddziaływaniem wielu różnych środowiskowych czynników ryzyka. Opracowanie panelu badań genetycznych swoistych dla danej populacji zatem może być pomocne w planowaniu działań profilaktycznych i pozwoli na zindywidualizowanie postępowania terapeutycznego u chorych na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem.

Słowa kluczowe:

układ dopełniacza, polimorfizm genetyczny, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem.

Summary:

Age-related macular degeneration is the leading cause of irreversible central vision impairment in people aged over 50 in developed countries. Age-related macular degeneration is a complex disease derived from environmental, immune and genetic factors. The complement pathway has been implicated in the pathogenesis of many diseases. Recently, variants in several genes, such as complement H (CFH), complement factor B (CFB), complement 2 (C2), and complement 3 (C3), encoding complement pathway proteins, have been identified as associated with age-related macular degeneration. However, the associations between these genes and age-related macular degeneration varied due to genetic variation within populations and various ethnic groups. The strongest association was found between the age-related macular degeneration and SNP Y402H rs 1061170 variant of *CFH* gene, which is present in 30% to 50% of age-related macular degeneration patients in Caucasian population and which is a risk factor for the development of age-related macular degeneration. Cohort studies showed that polymorphism Arg102Gly (SNP rs 2230199) of C3 protein could serve as a high-risk genetic marker for the development of age-related macular degeneration. Other rare variants of C3 (Lys155Gln, Lys65Gln, Arg735Trp, Ser1619Arg), may also be associated with a high incidence of age-related macular degeneration in some ethnic groups. A protective haplotype of variants E318D and IVS10 in the C2 gene as well as L9H and R32Q in the BF were associated with age-related macular degeneration but only in Caucasians.

The genetic findings in age-related macular degeneration patients stress the importance of detailed phenotyping to identify age-related macular degeneration subtypes, which may be associated with the presence of different polymorphisms and various environmental risk factors in any population. Further studies may be helpful to improve the effectiveness of prophylaxis and therapeutic options in age-related macular degeneration patients.

Key words:

complement system, genetic polymorphism, age-related macular degeneration.

Wstęp

Na przestrzeni ostatnich lat coraz większe znaczenie w okulistyce mają badania genetyczne. Są one pomocne nie tylko w diagnostyce, ale także w prognozowaniu przebiegu klinicznego wielu schorzeń. W literaturze medycznej opisano ponad 1200 uwarunkowanych genetycznie chorób oczu (1). Badania genetyczne są wykorzystywane przede wszystkim w diagnostyce dystrofii rogówki i siatkówki oraz chorób nerwu wzrokowego (1, 2). W ostatnim czasie w patogenezie zwyrodnienia plamki związane z wiekiem (Age-related Macular Degeneration – AMD) coraz większe znaczenie przypisuje się udziałowi czynników genetycznych (3–7). Jednak w przeciwieństwie do np. dystrofii siatkówkowych dziedziczonych według praw Mendla za rozwój AMD jest odpowiedzialny nie jeden gen, lecz wiele genów. Uważa się, że geny mogą być odpowiedzialne za pojawienie się podatności organizmu na pewne czynniki środowiskowe czy osobnicze, które są czynnikami ryzyka tego schorzenia (8, 9).

Do najistotniejszych czynników ryzyka rozwoju AMD należą: wiek, płeć żeńska, rasa biała oraz palenie tytoniu (10, 11). Wysokie stężenie cholesterolu we krwi, nadciśnienie tętnicze, choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca, przewlekłe narażenie na działanie promieniowania słonecznego oraz dieta uboga w przeciwutleniacze i luteinę również sprzyjają rozwojowi zmian zwyrodnieniowych w plamce (10, 11). Wśród miejscowych czynników ryzyka AMD wyróżnia się obecność miękkich druz i zmian barwnikowych w plamce, neowaskularyzację naczyniówkową w jednym oku, nadwzroczność oraz niebieską barwę tęczy (11).

Mnogość czynników środowiskowych, osobniczych i genetycznych oraz zachodzące między nimi wzajemne interakcje odpowiadają za kliniczną różnorodność obrazu klinicznego i procesów patologicznych zachodzących w przebiegu AMD (8, 9). Za udziałem czynników genetycznych w procesie powstawania AMD przemawia to, że u około 20% chorych na AMD występuje dodatni wywiad rodzinny, a w badaniach bliźniąt wykazano cechy kliniczne AMD u 100% bliźniąt monozygotycznych i u 25% bliźniąt dizygotycznych (12). Zgodnie z danymi z piśmiennictwa odziedziczalność AMD może sięgać nawet 60% (13–15).

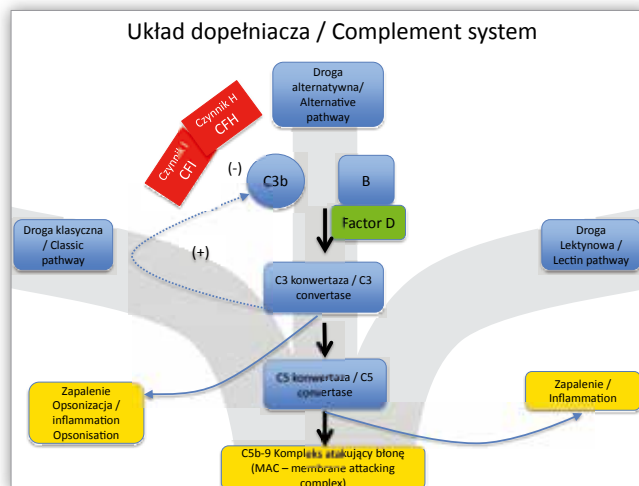
Zidentyfikowano kilkadziesiąt genów, których polimorfizm w różny sposób może przyczyniać się do rozwoju AMD, i dokonano ich analizy (3–7, 16, 17). Spośród nich najsilniejszy związek z AMD wykazały geny kodujące białka układu dopełniacza takie jak: gen kodujący czynnik H (CFH – complement factor H), czynnik B (CBF) i C2 oraz gen kodujący konwertazę C3 (3–7, 16, 17).

Układ dopełniacza

Układ dopełniacza stanowi istotną część wrodzonej nieswoistej odpowiedzi immunologicznej. Składa się z około 40 białek enzymatycznych, które reagują ze sobą w sposób kaskadowy i chronią organizm przed czynnikami infekcyjnymi, wzmagają odpowiedź humoralną i pamięć immunologiczną, usuwają patogeny i pozostałości odpowiedzi odpornościowej (5, 7, 16, 17).

Istnieją trzy drogi aktywacji dopełniacza: klasyczna, alternatywna (properdynowa) oraz lektynowa. Droga klasyczna jest inicjowana przez kompleks antygen–przeciwciało. Droga alternatywna rozpoczyna się spontanicznie bez udziału przeciwciał i atakuje każdą dostępną błonę biologiczną z wyjątkiem błon

komórek własnych organizmu, na których jest aktywnie hamowana. Lektyna wiążąca mannozę jest głównym czynnikiem zapoczątkowującym drogę lektynową. W przypadku każdej z tych dróg dochodzi do utworzenia dwóch istotnych enzymów: konwertazy C3 i konwertazy C5, które bardzo silnie wzmacniają efekt dopełniacza. Niezależnie od sposobu aktywacji końcowe etapy wszystkich trzech kaskad są identyczne i doprowadzają do utworzenia kompleksu C5b-9, czyli kompleksu atakującego błonę (Membrane Attacking Complex – MAC), który powoduje lizę atakowanej komórki (ryc. 1.). Dopełniacz ze swoją zdolnością indukowania fagocytozy, degranulacji komórek tucznych z uwolnieniem bardzo aktywnych biologicznie mediatorów zapalnych, zdolnością wywoływania lizy komórki poprzez tworzenie kompleksu C5b-9 jest groźną bronią i bez mechanizmów regulujących swą aktywność łatwo mógłby prowadzić do niszczenia własnych komórek organizmu. Zarówno w błonach komórkowych, jak i płynach tkankowych, głównie w osoczu, znajdują się czynniki regulujące aktywność układu dopełniacza. Jednym z takich czynników osoczowych jest czynnik H (CFH), który wiążąc się ze składową C3b, przyspiesza rozpad konwertazy C3 (4, 5, 7, 16, 17).



Ryc. 1. Drogi aktywacji układu dopełniacza.

Fig. 1. Complement pathways.

Istnieje wiele chorób, które są związane z zaburzeniem czynności układu dopełniacza. Najważniejsze z nich to kłębuszkowe zapalenie nerek rozwijające się na skutek aktywacji dopełniacza przez kompleksy immunologiczne odłożone w nerkach, np. podczas zakażenia wirusem wywołującym zapalenie wątroby typu B (*Hepatitis B Virus* – HBV), toczeń układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, obrzęk Quinckego, choroba Alzheimera, napadowna nocna hemoglobinuria (18, 19). Według ostatnich doniesień również nieprawidłowa aktywacja kaskady układu dopełniacza jest zaangażowana w patogenezę i progresję AMD (3–7, 16, 17).

W warunkach fizjologii w tkankach oka układ dopełniacza jest nieustannie aktywowany w stopniu umożliwiającym eliminację lipidowych produktów przemiany materii oraz apoptotycznych komórek. Wraz z wiekiem nasilające się procesy fotooksydacji powodują powstawanie w czasie lipofuscynogenezy utlenowanych pochodnych bisretinoidu pirymidonowego, izolewuglandyny i karboksyetylpirolu, które dysregulują funkcję układu dopełniacza, odgrywając tym samym istotną rolę

w aktywacji klasycznej i alternatywnej drogi, a to prowadzi do inicjacji immunologicznych reakcji zapalnych w kompleksie siatkówka–nabłonek barwnikowy siatkówki (Retinal Pigment Epithelium – RPE)–błona Brucha–choriokapilary (20). Wszystkie te produkty charakteryzujące się wysoką immunogennością stanowią prawdziwy cel dla układu immunologicznego poprzez produkcję przeciwciał i rozwój lokalnego przewlekłego stanu zapalnego niszczącego własne komórki (21, 22). Przyjęto, że ten przewlekły, tłący się odczyn określa się terminem para-inflammation. Jest to zapalenie, które pojawia się jako odpowiedź tkanki na przewlekłe działanie szkodliwych czynników, takich jak np. stres oksydacyjny, lub jest inicjowane przez same zaburzenia czynnościowe komórek RPE (23, 24). Jest to tkankowa odpowiedź adaptacyjna mająca na celu utrzymanie tkankowej homeostazy. W przypadku jednak przewlekłego działania bodźców stresowych i nasilającej się dysfunkcji komórek przybiera ono bardziej intensywną formę i prowadzi do dalszej utraty funkcji i uszkodzenia komórek, ich degeneracji i w końcu śmierci (24). Poza ww. czynnikami także białko C-reaktywne oraz amyloid P mogą aktywować kaskadę dopełniacza. Stwierdzono bowiem obecność tych dwóch białek w druzach oraz w błonach neowaskularnych zwierząt doświadczalnych, jak również w kompleksie naczyńkowej błony neowaskularnej (Choroidal Neovascularization – CNV) u chorych na AMD (25). Zakażenie *Chlamydia pneumoniae*, której obecność wykazano za pomocą testów immunoenzymatycznych w usuniętych chirurgicznie błonach neowaskularnych u chorych na AMD, także stymuluje aktywację układu dopełniacza (26).

Druzy są pierwszym widocznym w dniu oka objawem AMD. W druzach, a także w przestrzeni pod RPE oraz w naczyńcówce wykazano obecność białek układu dopełniacza takich jak: składowe C3 i C5 oraz kompleks atakujący błonę C5b-9 (23). Wyniki ostatnich badań wykazały, że obecność kompleksu C5b-9 w druzach jest istotnie związana z pojawieniem się zmian zwyrodnieniowych w warstwie choriokapilarów (27). Sugeruje się zatem, że druzy mogą być wynikiem lokalnego zaburzenia równowagi między aktywatorami a regulatorami układu dopełniacza. Podobnie obecność białek dopełniacza wykazano w podsiatkówkowych błonach neowaskularnych w przebiegu AMD (28).

Polimorfizm genetyczny układu dopełniacza i jego znaczenie w patogenezie AMD

Polimorfizm genetyczny oznacza występowanie więcej niż jednej wersji określonego genu w danej populacji. Za tworzenie nowych wariantów genu są odpowiedzialne mutacje. Kryterium odróżniającym zmianę polimorficzną od mutacji jest częstość jej występowania (>1% w populacji). Najczęstszą postacią polimorfizmu jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu (Single Nucleotide Polymorphism – SNP), który stanowi około 90% całej zmienności występującej w ludzkim genomie. Obecne w materiale genetycznym przypadki SNP mogą być stwierdzane w sekwencjach kodujących genów, regionach niekodujących lub w regionach międzygenowych. SNP w sekwencji kodującej genu nie musi koniecznie prowadzić do zmiany w sekwencji aminokwasowej białka. Z tego względu SNP dzieli się na synonimiczne lub niesynonimiczne, czyli odpowiednio niepowodujące zmiany budowy danego białka w związku z polimorfizmem i ją powodujące (4, 5, 17).

W ostatnich latach wyniki rosnącej liczby badań wskazują na związek występowania zwiększonego ryzyka AMD z polimorfizmem genów kodujących czynniki CFH, CFB/C2 i C3, wskazujących na aktywację układu dopełniacza, to potwierdzają wcześniejsze doniesienia o udziale mechanizmów zapalnych w patogenezie tego schorzenia (3–7, 16, 17). Pojawiają się sugestie, że występowanie wariantu danego genu może prowadzić do zmiany w sekwencji aminokwasowej białka, a to z kolei może skutkować zmianą jego funkcji i prowadzić do nadmiernej aktywacji układu immunologicznego (23, 29).

Z grupy tych genów gen dla czynnika CFH, znajdujący się w *locus* 1q31, wydaje się najważniejszy z punktu widzenia patogenyzy AMD. Jego polimorfizm Y402H (SNP rs 1061170) (zamiana tyrozyny na histydynę), powodujący nadreaktywność drogi alternatywnej dopełniacza, prowadzi do niszczenia własnych komórek, w tym m.in. komórek RPE, występuje u 30–50% chorych na AMD (30). W badaniach epidemiologicznych udowodniono, że wystąpienie tej mutacji zwiększa ryzyko rozwoju AMD 2- do 4-krotnie u heterozygot oraz 3- do 7-krotnie u homozygot (4, 30). Udowodniono także, że pacjenci będący homozygotycznymi nosicielami zmutowanego genu *CFH* gorzej odpowiadają na leczenie bewacyzumabem oraz wykazują 2,5 raza większą immunoreaktywność białka CRP w obrębie naczyńki, błony Brucha i druz – to wykazano w badaniach immunohistochemicznych (32, 33). Gromadzenie się białka C reaktywnego (C Reactive Protein – CRP) w przestrzeni pod RPE, wspomniano o tym już wcześniej, uważa się za biomarker przewlekłego zapalenia toczącego się w obrębie kompleksu RPE–naczyniówka (32). To sugeruje, że polimorfizm Y402H zaburza mediowaną przez czynnik H funkcję CRP, odgrywając w ten sposób ważną rolę w inicjacji lokalnego zapalenia, które prowadzi do uszkodzenia komórek RPE indukowanego aktywacją dopełniacza. Polimorfizm Y402H (rs 1061170) umniejsza rolę ochronną czynnika H, który jest supresorem aktywacji alternatywnej drogi zarówno w osoczu, jak i w tkankach objętych zapaleniem, lub całkowicie ją niweluje (34). Polimorfizm genu kodującego białko CFH może występować także w zdrowej populacji, zwiększając jedynie ryzyko wystąpienia AMD, lecz nie wywołując choroby, do wystąpienia której konieczne jest jednoczesne zadziałanie wspomnianych wcześniej czynników środowiskowych. Poza polimorfizmem Y402H Li i wsp. zbadali 84 inne polimorfizmy genetyczne czynnika CFH i wykazali, że 20 spośród nich ma silny związek ze wzrostem ryzyka wystąpienia AMD (35). Wyodrębniono spośród nich cztery najczęstsze haplotypy – dwa z nich zwiększające ryzyko rozwoju AMD (I62V; SNP rs 800292 i A307A; SNP rs 1061147) oraz dwa inne pełniące rolę ochronną. Ponadto zidentyfikowano kilka rzadziej występujących haplotypów, które razem zwiększają ryzyko wystąpienia choroby. Dotyczą one genów związanych z czynnikiem H tj.: *CFHR1* i *CFHR3* (Complement Factor H Related genes), zlokalizowanych w tym samym regionie chromosomu 1 co CFH. Jednym z modyfikowalnych czynników ryzyka AMD jest palenie tytoniu. W surowicy palaczy wykazano obniżone stężenie CFH (25, 26). Ponadto u osób palących tytoń wykazano, że konwertaza C3 – wzmacniająca efekt dopełniacza – w mniejszym stopniu wykazuje zdolność wiązania się z CFH, który ją inaktywuje (27). W siatkówce oka CFH jest produkowany miejscowo przez komórki RPE i jest gromadzony w macierzy międzyreceptorowej, w przestrzeni pod RPE, w druzach oraz w naczyńcówce (16, 32). CFH hamuje

odczyn zapalny mediowany przez czynnik C3b, będący kofaktorem przekształcenia czynnika C3b w jego nieaktywną formę C3bi, oraz poprzez osłabienie aktywnego kompleksu utworzonego przez białko C3b i czynnik B. CFH jest głównym inhibitorem alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza (16). CFH łącząc się z CRP, hamuje także zależną od tego białka indukcję dopełniacza w obrębie uszkodzonej tkanki. Tak więc polimorfizm Y402H, przy jednoczesnym współistnieniu środowiskowych i osobniczych czynników ryzyka AMD, osłabia aktywność CFH jako regulatora alternatywnej drogi układu dopełniacza, zezwalając na jego niekontrolowaną aktywację. Dochodzi do rozwoju przewlekłego lokalnego odczynu zapalnego (para-inflammation) promującego powstanie zmian zwyrodnieniowych w plamce.

Składowa C3 jest centralnym białkiem układu dopełniacza. Konwertaza C3 hydrolizuje składnik C3 do C3a oraz C3b, który może się przyłączyć do konwertazy C3, tworząc konwertazę C5 drogi klasycznej. Tak powstała konwertaza C5 trawi białko C5 do C5a i C5b. Ten drugi fragment bierze udział we wspólnym dla wszystkich dróg tworzeniu MAC (7, 16, 19). Zidentyfikowano dwa często występujące warianty genu czynnika C3: Pro314Leu oraz Arg102Gly, które wykazują związek z AMD (36). Badania kliniczne wykazały, że polimorfizm genu Arg102Gly (SNP rs 2230199) zlokalizowanego w *locus* 19q13 zwiększa ryzyko rozwoju AMD 2-krotnie u heterozygot oraz 3-krotnie u homozygot (36). Wariant ten zmienia mobilność cząsteczki, która może przybierać formę szybkiej – C3F lub wolnej – C3S (37). C3F wykazuje związek z nefropatią IgA oraz z błoniasto-rozplamowym kłębuszkowym zapaleniem nerek (b-r KZN). Wykazano podobieństwo pod względem składu odkładających się w zajętych tkankach depozytów; druz w AMD i złogów w b-r KZN (38, 39). Na uwagę zasługuje także fakt występowania druz w oczach u chorych z b-r KZN (38).

W wielośrodkowym badaniu EUGENDA przeprowadzonym w Holandii wykazano istnienie kilku rzadkich wariantów genu czynnika C3 (Lys155Gln, Lys65Gln, Arg735Trp, Ser1619Arg), które niezależnie od innych – częściej występujących – także decydują o wysokiej podatności na rozwój AMD (39). Podobne obserwacje przedstawili Helgason i wsp., którzy u 2230 chorych na AMD z Islandii wykazali istnienie zależności między polimorfizmem Lys155Gln genu C3 a ryzykiem rozwoju AMD (40). Prawdopodobnie wariant Lys155Gly zmniejsza zdolność wiązania się czynnika C3 z czynnikiem H układu dopełniacza, a to potencjalnie może prowadzić do jego nadmiernej aktywacji. Natomiast w badaniu Rotterdam Study nie wykazano zależności między wariantami Arg735Trp i Ser1619Arg a występowaniem AMD (41). Na uwagę zasługuje także to, że polimorfizm Lys65Gln w badaniu EUGENDA zidentyfikowano tylko u chorych na AMD z miejscowości Nijmegen w Holandii, to może świadczyć o specyficznym dla danego regionu i dla danej populacji wariantcie genowym będącym czynnikiem ryzyka AMD (39).

Do kolejnych genów kodujących białka dopełniacza i mających związek z AMD należą **czynnik C2** – składowa klasycznej drogi układu dopełniacza, oraz **czynnik B** biorący udział w alternatywnej drodze aktywacji dopełniacza. Obydwa geny zlokalizowane są blisko siebie w *locus* 6p21 (42).

Jak wykazały badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych z udziałem populacji kaukaskiej, warianty E318D i IVS10 genu czynnika C2 oraz L9H i R32Q białka B pełnią rolę protekcyjną wobec rozwoju AMD (43–45). Wyniki badań pro-

wadzonych w Australii natomiast wykazały, że tylko dwa spośród ww. wariantów mają silny protekcyjny związek z AMD, tj. rs547154 IVS10 genu C2 oraz rs641153 (R32Q) genu BF (46). Havvas i wsp. w badaniu obejmującym 120 chorych na AMD nie wykazali, aby obydwie ww. polimorfizmy miały istotne implikacje patogenetyczne w populacji greckiej (47). Ochronna rola polimorfizmu genetycznego białek C2 i B układu dopełniacza nie została także potwierdzona w badaniach przeprowadzonych z udziałem populacji azjatyckiej, w tym przypadku stwierdzono bardzo rzadkie występowanie wszystkich czterech powyżej przedstawionych wariantów (48). U rasy żółtej ryzyko rozwoju AMD było większe w przypadku obecności kompleksu innych haplotypów genów kodujących białka C2/CFB (rs9332739–rs41516677), które z kolei bardzo rzadko występują u przedstawicieli rasy kaukaskiej (48).

Podobne spostrzeżenia poczynili Thakkinian i wsp. oraz Sun i wsp., na podstawie metaanalizy 34 badań klinicznych, w których oceniano wpływ polimorfizmu genów czynnika C2 i B układu na rozwój AMD, wykazali oni, że warianty E318D i IVS10 genu czynnika C2 oraz L9H i R32Q białka B nie pełnią roli protekcyjnej u przedstawicieli rasy żółtej, zmniejszają natomiast ryzyko rozwoju AMD w populacji kaukaskiej, u której częstość występowania tych genotypów jest większa (49, 50). U przedstawicieli rasy białej – będących nosicielami co najmniej jednej kopii tych rzadkich alleli – ryzyko rozwoju choroby było mniejsze o połowę (50).

Podsumowanie

Biorąc pod uwagę współczesną wiedzę na temat wieloczynnikowej etiopatogenezy AMD, z całą pewnością należy podkreślić, że coraz większe znaczenie przypisuje się czynnikom genetycznym. Wyniki przeprowadzonych badań kohortowych wskazują, że wiele wariantów genowych odgrywa ważną rolę w rozwoju AMD. Na podkreślenie zasługuje to, że w przypadku genów kodujących białka układu dopełniacza określony polimorfizm genowy może być specyficzny dla danej populacji i może mieć odmienny wpływ na rozwój choroby, tj. może „promować” chorobę lub działać wobec niej ochronnie. Dlatego w celu określenia wpływu danego polimorfizmu na rozwój AMD konieczne są określenie dla danej populacji indywidualnej konstelacji wspomnianych polimorfizmów oraz ocena ich wpływu na rozwój choroby i jej przebieg. Rozszerzenie już trwających badań nad genetycznymi czynnikami ryzyka rozwoju AMD oraz interakcjami zachodzącymi między ich wariantami a czynnikami środowiskowymi i osobniczymi oraz prowadzenie dalszych może mieć ogromne znaczenie w przewidywaniu przebiegu klinicznego choroby, jej progresji, a także odpowiedzi na zastosowane leczenie. Wczesne rozpoznanie i natychmiastowe rozpoczęcie leczenia w przypadku pozytywnych wyników testów genetycznych pozwoli na zindywidualizowanie częstości wizyt kontrolnych oraz schematu leczenia. Ponadto opracowanie panelu badań genetycznych swoistych dla danej populacji może być pomocne w zaplanowaniu działań profilaktycznych u osób, u których ryzyko rozwoju tego schorzenia jest wysokie. Wczesne wykrycie nieprawidłowości genetycznych i wczesne podjęcie działań profilaktycznych bowiem mogą się przyczynić do opóźnienia wystąpienia pełnych objawów choroby, a w konsekwencji opóźnienia trwałej utraty widzenia centralnego.

Praca powstała w ramach programu statutowego
nr K/ZDS/003846.

Piśmiennictwo

- Scanga HL, Nischal KK: *Genetics and ocular disorders: a focused review*. *Pediatr Clin North Am*. 2014; 61(3): 555–565.
- Vincent AL: *Corneal dystrophies and genetics in the International Committee for Classification of Corneal Dystrophies era: a review*. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2014; 42(1): 4–12.
- Hughes AE, Orr N, Esfandiary H, Diaz-Torres M, Goodship T, Chakravarthy U: *A common CFH haplotype, with deletion of CFHR1 and CFHR3, is associated with lower risk of age-related macular degeneration*. *Nat Genet*. 2006; 38: 1173–1177.
- Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al.: *Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration*. *Science* 2005; 308: 385–389.
- Maller J, George S, Purcell S, Fagerness J, Altschuler D, Daly MJ, et al.: *Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH strongly influences risk of age-related macular degeneration*. *Nat Genet*. 2006; 38: 1055–1059.
- Maller JB, Fagerness JA, Reynolds RC, Neale BM, Daly MJ, Seddon JM: *Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration*. *Nat Genet*. 2007; 39: 1200–1201.
- Kawa MP, Machalinska A, Roginska D, Machalinski B: *Complement System in Pathogenesis of AMD: Dual Player in Degeneration and Protection of Retinal Tissue*. *J Immunol Res*. 2014; 2014: 483960–483978.
- Antoniak K, Bienias W, Nowak JZ: *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) – choroba o wieloczynnikowym podłożu genetycznym*. *Klin Oczna* 2008; 110: 211–218.
- Jonasson F, Fisher DE, Eiriksdottir G, Sigurdsson S, Klein R, Launer LJ, et al.: *Five-year incidence, progression, and risk factors for age-related macular degeneration: the age, gene/environment susceptibility study*. *Ophthalmology*. 2014; 121(9): 1766–1772.
- Vinding T: *Age-related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 elderly individuals. With reference to prevalence, fundoscopic findings, visual impairment and risk factors*. *Acta Ophthalmol Scand*. 1995; 217 (suppl): 1–32.
- Klein R, Klein BE, Linton KL: *Prevalence of age-related macular maculopathy. The Beaver Dam Eye Study*. *Ophthalmology*. 1992; 99: 933–943.
- Myers SM: *A twin study on age-related macular degeneration*. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1994; 92: 775–884.
- Tuo J, Bojanowski CM, Chan CC: *Genetic factors of age-related macular degeneration*. *Progr Retin Eye Res*. 2004; 23: 229–249.
- Kuehn BM: *Gene discovery provides clues to cause of age-related macular degeneration*. *JAMA* 2005; 293: 1841–1845.
- Traboulsi EI: *The challenges and surprises of studying the genetics of age-related macular degeneration*. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139: 908–911.
- Sivaprasad S, Chong NV: *The complement system and age-related macular degeneration*. *Eye* 2006; 20: 867–872.
- Swaroop A, Branham KEH, Chen W, Abecasis G: *Genetic susceptibility to age-related macular degeneration: a paradigm for dissecting complex disease traits*. *Human Molecular Genetics*. 2007; 16: 174–182.
- Williams MA, Silvestri V, Craig D, Passmore AP, Silvestri G: *The prevalence of age-related macular degeneration in Alzheimer's disease*. *J Alzheimers Dis*. 2014; 42(3): 909–914.
- de Cordoba SR, Tortajada A, Harris CL, Morgan BP: *Complement dysregulation and disease: from genes and proteins to diagnostics and drugs*. *Immunobiology* 2012; 217: 1034–1046.
- 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; 104: 16182–16187.
- Khandhadia S, Ciprianib V, Yatesb JRW, Loterya AJ: *Age-related macular degeneration and the complement system*. *Immunobiology* 2012; 217: 127–146.
- Despriet DD, van Duijn CM, Oostra BA, Uitterlinden AG, Hofman A, Wright AF, et al.: *Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*. 2009; 116: 474–480.
- Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, Anderson DH: *Complement activation and inflammatory process in drusen formation and age-related macular degeneration*. *Exp Eye Res*. 2001; 73: 887–896.
- Xu H, Chen M, Forrester JV: *Para-inflammation in the aging retina*. *Prog Retin Eye Res*. 2009; 28(5): 348–368.
- Wolf-Schnurrbusch UE, Hess R, Jordi F, Stuck AK, Sarra GM, Wolf S, et al.: *Detection of Chlamydia and complement factors in neovascular membranes of patients with age-related macular degeneration*. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013; 21(1): 36–43.
- Kalayoglu MV, Galvan C, Mahdi OS, Byrne GI, Mansour S: *Serological association between Chlamydia pneumonia infection and age-related macular degeneration*. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121: 478–482.
- Mullins RF, Malone EA, Aptsiauri N, Lamke JH, Hageman GS: *Choriocapillaris degeneration in age-related maculopathy: association with terminal complement complex deposition*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45: 2288–2291.
- 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: 491–497.
- Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV: *A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye*. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134: 411–431.
- Sofat R, Casas JP, Webster AR, Bird AC, Mann SS, Yates JRW, et al.: *Complement factor H genetic variant and age-related macular degeneration: effect size, modifiers and relationship to disease subtype*. *Int J Epidemiol*. 2012; 41: 250–262.
- Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, et al.: *Complement factor H increases the risk of age-related macular degeneration*. *Science* 2005; 308: 419–421.
- Johnson PT, Betts KE, Radeke MJ, Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV: *Individual homozygous for the age-related macular degeneration risk-conferring variant of complement factor H have elevated levels of CRP in the choroid*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 17456–17461.
- Brantley MA Jr., Fang AM, King JM, Tewari A, Kymes SM, Shiels A: *Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab*. *Ophthalmology* 2007; 114: 2168–2173.

34. Nita M, Grzybowski A, Ascaso FJ, Huerva V: *Age-related macular degeneration in the aspect of chronic low-grade inflammation (pathophysiological parainflammation)*. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 930671–930678.
35. Li M, Atmaca-Sonmez P, Othman M, Branham KE, Khanna R, Wade MS, et al.: *CFH haplotypes without the Y402H coding variant show strong association with susceptibility to age-related macular degeneration*. *Nat Genet*. 2006; 38: 1055–1059.
36. Yates JR, Sepp T, Matharu BK, Khan JC, Thurlly DA, Shahid H, et al.: *Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration*. *N Engl J Med*. 2007; 357: 553–561.
37. Botto M, Fong KY, So AK, Koch C, Walport MJ: *Molecular basis of polymorphism of human complement component C3*. *J Exp Med*. 1990; 172: 1011–1017.
38. D'Souza YB, Jones CJ, Short CD, Roberts IS, Bonshek RE: *Oligosaccharide composition is similar in drusen and dense deposits in membranoproliferative glomerulonephritis type II*. *Kidney Int*. 2009; 75(8): 824–827.
39. Duvvari MR, Paun CC, Buitendijk GH, Saksens NT, Volokhina EB, Ristau T, et al.: *Analysis of rare variants in the C3 gene in patients with age-related macular degeneration*. *PLoS One*. 2014 Apr 15; 9(4): e94165. doi:10.1371/journal.pone.0094165.
40. Helgason H, Sulem P, Duvvari MR, Luo H, Thorleifsson G, Stefansson H, et al.: *A rare nonsynonymous sequence variant in C3 is associated with high risk of age-related macular degeneration*. *Nat Genet*. 2013; 45(11): 1371–1374.
41. Ho L, van Leeuwen R, Wittteman JC, van Duijn CM, Uitterlinden AG, Hofman A, et al.: *Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and ω -3 fatty acids: the Rotterdam study*. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129(6): 758–766.
42. Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, et al.: *Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration*. *Nat Gen*. 2006; 38: 458–462.
43. Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, et al.: *Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration*. *Nat Genet*. 2006; 38(4): 458–462.
44. Maller J, George S, Purcell S, Fagerness J, Altshuler D, Daly MJ, et al.: *Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration*. *Nat Genet*. 2006; 38(9): 1055–1059.
45. Spencer KL, Hauser MA, Olson LM, Schmidt S, Scott WK, Gallins P et al.: *Protective effect of complement factor B and complement component 2 variants in age-related macular degeneration*. *Hum Mol Gen*. 2007; 16(16): 1986–1992.
46. Richardson AJ, Islam FMA, Guymer RH, Baird PN: *Analysis of rare variants in the complement component 2 (C2) and factor B (BF) genes refine association for age-related macular degeneration (AMD)*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50: 540–543.
47. Havvas I, Marioli DI, Deli A, Zarkadis IK, Pharmakakis N: *Complement C3, C2, and factor B gene polymorphisms and age-related macular degeneration in a Greek cohort study*. *Eur J Ophthalmol*. 2014; 24(5): 751–760.
48. Wu L, Tao Q, Chen W, Wang Z, Song Y, Sheng S, et al.: *Association between polymorphisms of complement pathway genes and age-related macular degeneration in a Chinese population*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(1): 170–174.
49. Thakkinstian A, McEvoy M, Chakravarthy U, Chakrabarti S, McKay GJ, Ryu E, et al.: *The association between complement component 2/complement factor B polymorphisms and age-related macular degeneration: a HuGE review and meta-analysis*. *Am J Epidemiol*. 2012; 176(5): 361–372.
50. Sun C, Zhao M, Li X: *CFB/C2 gene polymorphisms and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis*. *Curr Eye Res*. 2012; 37(4): 259–271.

Praca wpłynęła do Redakcji 13.11.2014 r. (1493)
Zakwalifikowano do druku 28.05.2015 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr hab. n. med. Agnieszka Kubicka-Trząska
Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej UJ CM
ul. Kopernika 38
31-501 Kraków
email: akubicka@onet.pl